



# TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C EN COINFECTADOS POR VIH: Cohorte del Hospital de Móstoles 2002-2010

Carlos Barros Aguado  
Mayo 2012

## ***ÍNDICE***

---

## ÍNDICE GENERAL

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	Página
I.1 Epidemiología	3
I.2 Influencia de la infección VIH en la evolución del VHC	8
I.3 Selección de candidatos al tratamiento VHC	8
I.4 Tratamiento VHC	10
I.4.1 Factores pronósticos de respuesta al tratamiento	13
I.4.2 Nuevos tratamientos	15
I.4.3 Efectos secundarios del tratamiento	15
I.4.4 Adherencia al tratamiento	17
I.5 Aspectos novedosos	17
I.5.1 Polimorfismo genético	17
 <b>II. JUSTIFICACIÓN</b>	 20
 <b>III. OBJETIVOS</b>	
III Objetivo general	23
III.1 Objetivo primario	23
III.2 Objetivos secundarios	23
 <b>IV. PACIENTES Y MÉTODOS</b>	
IV.1 Tipo y diseño del estudio	25
IV.2 Población y muestra	25
IV.3 Medicamentos del estudio	26
IV.3.1 Inteferón pegilado	26
IV.3.2 Ribavirina	27
IV.4 Variables registradas y analizadas	27
IV.4.1 Medidas de eficacia del tratamiento	29
IV.4.2 Otras medidas	30
IV.5 Técnicas utilizadas	30
IV.6 Adherencia al tratamiento	32

IV.7	Análisis estadístico	33
IV.8	Hoja de recogida de datos	34

## **V. RESULTADOS**

V.1	Descripción de la población estudiada	36
V.1.1	Pacientes de la cohorte global	36
V.1.2	Comparaciones infectados VIH y coinfectados VIH/VHC	37
V.1.3	Características generales de pacientes con serología VHC (+)	39
V.1.4	Características generales de pacientes con PCR-VHC (+)	41
V.2	Pacientes tratados	43
V.2.1	Características generales	43
V.2.2	Características de la infección de VHC y de la hepatopatía	44
V.2.3	Descripción del tratamiento frente al VHC	45
V.2.4	Respuesta al tratamiento	47
V.2.5	Seguimiento durante el tratamiento	50
V.2.5.1	Efectos secundarios	50
V.2.5.2	Seguimiento analítico	54
V.2.5.3	Adherencia al tratamiento	58
V.2.5.4	Evolución tras el tratamiento	58
V.2.6	Comparación de pacientes con RVS y sin RVS	60
V.2.6.1	Análisis univariante	60
V.2.6.2	Análisis multivariante	64
V.2.7	Tiempo hasta la respuesta viral	65
V.2.8	Distribución de los pacientes tratados	66

## **VI. DISCUSIÓN**

VI.1	Cohorte global	69
VI.2	Pacientes coinfectados y tratados	70
VI.2.1	Respuesta global al tratamiento	71
VI.2.2	Factores predictores	71
VI.2.2.1	Genotipo	71
VI.2.2.2	Interleukina 28B	73

VI. 2.2.3 Dosis de Ribavirina	73
VI.2.2.4 Respuesta virológica precoz	74
VI.2.2.5 Análisis multifactorial	74
VI.2.3 Selección de pacientes	75
VI.2.3.1 Biopsia hepática	75
VI.2.3.2 Transaminasas normales	75
VI.2.3.3 Fibrosis avanzada o cirrosis	76
VI.2.3.4 Alcohol	76
VI.2.4 Manejo de efectos adversos	77
<b>VII. CONCLUSIONES</b>	80
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA</b>	83

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	Página
1	Estimaciones de prevalencia de la OMS de infecciones VIH, VHC y VHB	3
2	Estimaciones de prevalencia global de la OMS de VHC	4
3	Prevalencia serología VHC en casos nuevos de pacientes que se incorporan a la cohorte CoRis (Red de Investigación de Sida) de 1997 a 2006	6
4	Causas de muerte en pacientes coinfectados por VIH-VHC en la era HAART en 5 hospitales Andaluces de España	7
<b>IV. PACIENTES Y MÉTODOS</b>		
5	Cuaderno de recogida de datos	35
<b>V. RESULTADOS</b>		
6	Distribución de la cohorte de pacientes infectados por VIH seguidos de 2002 a 2010 en función de serología, PCR y tratamiento a VHC	36
7	Año de diagnóstico de infección VIH y porcentaje de pacientes con serología VHC	37
8	Tiempo hasta el fallecimiento en VIH con/sin VHC	38
9	Año de diagnóstico de infección VIH y vía de contagio	39
10	Año de diagnóstico de infección VIH y país de origen	40
11	Distribución de genotipos en infección activa por VHC	41
12	Relación entre RVP y RVS	47
13	Relación entre RVR y RVS	48
14	Valores predictivos positivos y negativos de RVS para las variables RVR	48
15	Curvas ROC de los factores predictores RVR, RVP e IL 28B	49
16	Infecciones cutáneas por S aureus	51
17	Tuberculosis esplénica en el contexto del tratamiento de VHC	52
18	Paciente tratado de VHC con desarrollo de lupus eritematoso sistémico	53
19	Liquen ruber plano tras recibir tratamiento para VHC	53
20	Mediana de Hemoglobina en todas las visitas de seguimiento según uso de EPO.	54

21	Mediana de leucocitos en todas las visitas de seguimiento según uso de GCSF.	55
22	Mediana de neutrófilos en todas las visitas de seguimiento según uso de GCSF.	56
23	Mediana de plaquetas en todas las visitas de seguimiento.	56
24	Mediana de GOT en todas las visitas de seguimiento según RVS	57
25	Mediana de GPT en todas las visitas de seguimiento según RVS	57
26	Evolución de los pacientes tras el tratamiento de VHC	59
27	Pacientes tratados y RVS en los diferentes genotipos	62
28	RVS distribuidos por genotipo e IL28B	63
29	Tiempo hasta la respuesta virológica en función de genotipo	65
30	Algoritmo de distribución de pacientes tratados	66

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	<b>I.INTRODUCCIÓN</b>	Página
1	Prevalencia de coinfección VHC en diferentes cohortes	5
2	Prevalencia de coinfección VHC en cohortes españolas de pacientes infectados por el VIH	5
3	Ensayos clínicos en pacientes coinfectados	13
	 <b>IV.PACIENTES Y MÉTODOS</b>	
4	Clasificación VIH de los CDC-92	29
	 <b>V.RESULTADOS</b>	
5	Comparación de características sociodemográficas y epidemiológicas de pacientes con / sin serología VHC (+)	38
6	Comparación de características sociodemográficas y epidemiológicas de pacientes con infección activa para VHC y VIH y monoinfectados por VIH	39
7	Comparación de características sociodemográficas y epidemiológicas de pacientes con / sin PCR-VHC (+)	42
8	Comparación de características sociodemográficas y epidemiológicas de pacientes con / sin tratamiento para VHC	43
9	Características generales de pacientes tratados de la hepatitis C	44
10	Características de la infección por VHC y hepáticas de pacientes tratados	45
11	Tratamiento del VHC	46
12	Parámetros analíticos previos al VHC	46
13	Respuesta y fracaso al tratamiento VHC	47
14	Sensibilidad, Especificidad y áreas bajo la curva de RVR, RVP e IL 28B	49
15	Efectos secundarios clínicos del tratamiento del VHC	50
16	Efectos secundarios analíticos del tratamiento del VHC	51
17	Infecciones durante el tratamiento del VHC	52
18	Patologías desarrolladas después del tratamiento	53
19	Manejo de efectos secundarios del tratamiento del VHC	54
20	Adherencia al tratamiento VHC	58



21	Frecuencias e incidencias de eventos en pacientes con/sin RVS	59
22	Características demográficas y la respuesta al tratamiento del VHC	60
23	Característica de la infección VIH relacionadas con la respuesta al tratamiento del VHC	61
24	Características de la infección VHC y de la hepatopatía relacionadas con la respuesta al tratamiento	61
25	Características del tratamiento relacionadas con la respuesta al tratamiento del VHC	63
26	Análisis mutivariante de parámetros del infección VHC y Hepáticas	64
27	Análisis multivariante de parámetros terapéuticos	64
28	Análisis multivariante conjunto	65
29	Análisis supervivencia hasta la respuesta viral	65
<b>VI.DISCUSIÓN</b>		
30	Ensayos clínicos de pacientes mono infectados	71
31	Estudios de Cohortes en Europa de pacientes coinfectados tratados para el VHC	73

## ***I.INTRODUCCIÓN***

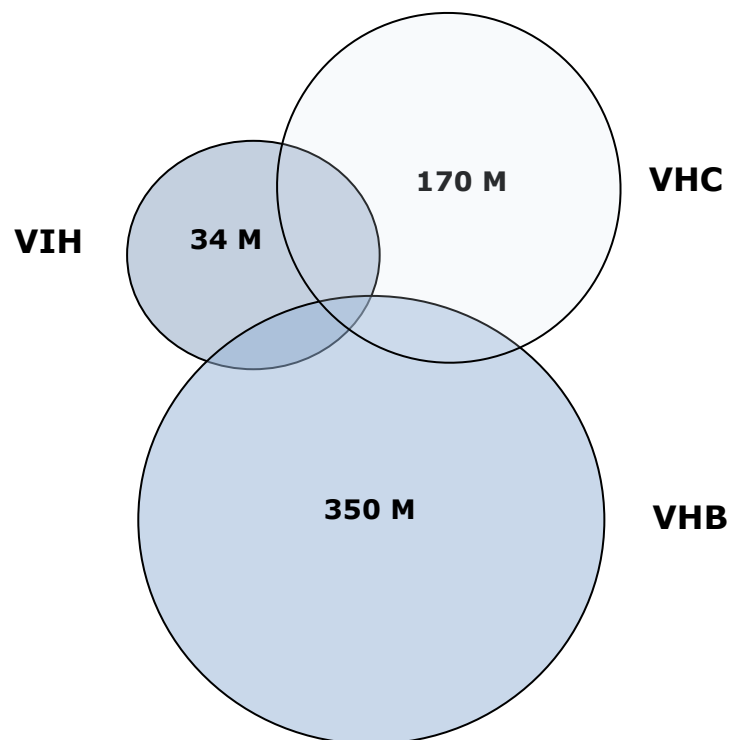
---



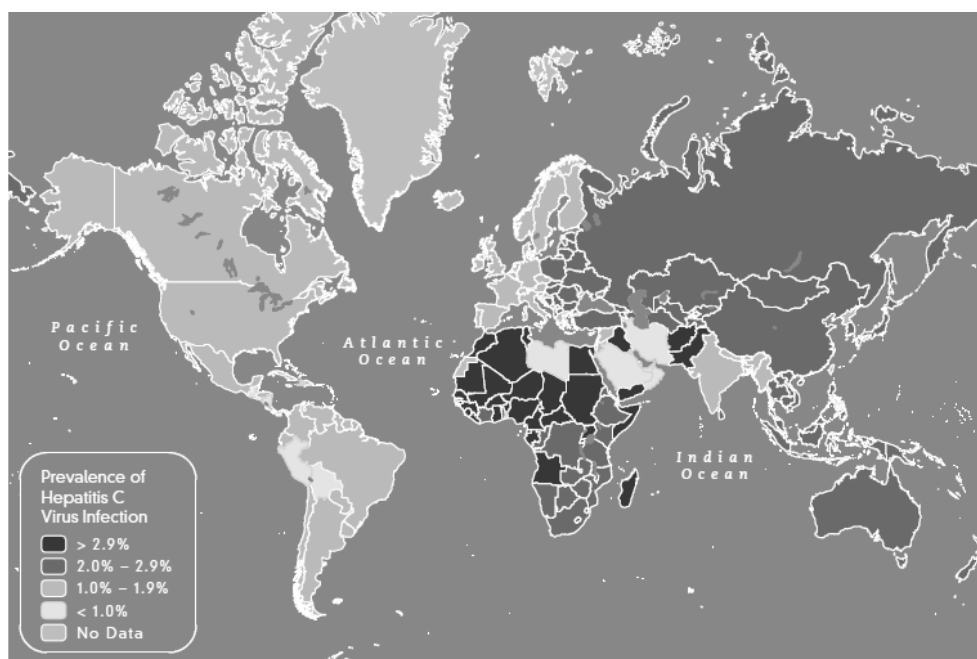
## I. INTRODUCCIÓN

### I.1. EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los virus hepatotropos como el virus C (VHC) y el B (VHB), son tres de los principales problemas sanitarios a nivel mundial. Según últimas estimaciones de la OMS actualmente hay unas 34, 170 y 350 millones de personas infectadas en el mundo por el VIH, VHC y VHB respectivamente (**Figura 1**). La prevalencia global actual del VHC es del 2-3 %, oscilando entre 1 y >10% según los países<sup>1-3</sup> (**Figura 2**).



**Figura 1:** Estimaciones de prevalencia de la OMS de infecciones VIH, VHC y VHB



**Figura 2:** Estimaciones de prevalencia global de la OMS de VHC

De las 34 millones de personas infectadas en el mundo por el VIH, aproximadamente 7 millones (20%) tienen también infección por el VHC. La coinfección por VHC es una de las más frecuentes y trascendentes comorbilidades de los pacientes con infección por el VIH ya que, ambos virus comparten rutas de transmisión, sobre todo la vía parenteral. La prevalencia de la coinfección por VIH-VHC varía mucho según las áreas geográficas.

En la literatura encontramos estudios transversales, mayoritariamente de seroprevalencia, así, las tasas publicadas de coinfección en USA a finales de los noventa rondaban el 30-45%<sup>4</sup>. En Europa varían mucho según las regiones, oscilando entre el 10% en Ámsterdam<sup>5</sup> y el 59% en Andalucía<sup>6</sup> (**Tabla 1**). La media de seroprevalencia de VHC en la cohorte Eurosida es del 33% en los casi 6.000 pacientes coinfectados en seguimiento, con variaciones entre >40% de los pacientes del sur y del este de Europa (Italia, España, Polonia, Estonia, Lituania y Ucrania) y <25% del norte y centro de Europa (Francia, Reino Unido, Dinamarca y Alemania)<sup>7,8</sup>.

**Tabla 1.** Prevalencia de coinfección VHC en diferentes cohortes

COHORTE	AREA GEOGRAFICA	PACIENTES (N)	PERIODO	SEROLOGÍA VHC (%)
ATLANTA VA	EEUU	970	1997-2001	31
JOHNS HOPKINS	EEUU	1775	1995-2001	44
EUROSIDA	Europa	5957	1994-2004	33
AMSTERDAM	Holanda	560	1996-2000	10
ICONA	Italia	1255	1997-2000	46
ANDALUZA	España	4524	1997-2004	59*

\*Serología VHC y RNA-VHC positivos

Datos de los estudios de las principales cohortes españolas de pacientes VIH corroboran una seroprevalencia de coinfección entre el 60-70% (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Prevalencia de coinfección VHC en cohortes españolas de pacientes infectados por VIH

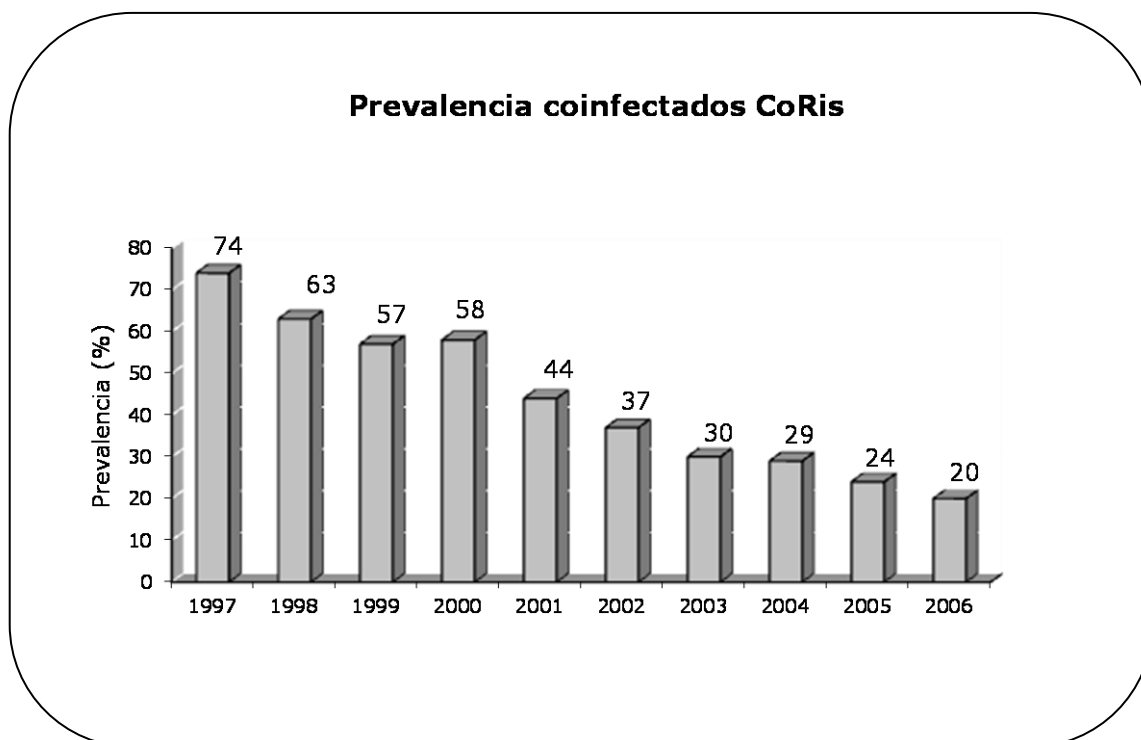
COHORTE	PERIODO	PACIENTES (N)	SEROLOGIA VHC (%)
VACH	2002	4709	69.2
GESIDA	2002	2820	64
ANDALUZA	2005	4524	59*

\*Serología VHC y RNA-VHC positivos

Poco se conoce de la epidemiología de la coinfección en los países en desarrollo, aunque algunos estudios sugieren que las tasas son muy heterogéneas: 52% en 250 drogadictos con infección VIH en India<sup>9</sup>, 1.1% en donantes de una provincia rural de China<sup>10</sup>, 3.7% y 8.2% en dos estudios de Kenia y Nigeria<sup>11,12</sup>

En los últimos años la prevalencia de la coinfección activa por VHC está experimentando un descenso lento y progresivo en algunos países desarrollados, incluida España, debido esencialmente a tres razones. El fallecimiento de pacientes coinfectados en algunos casos, la erradicación de la infección mediante tratamiento en otros y la disminución de la coinfección entre los nuevos casos de VIH que se incorporan a nuestras consultas. Cada vez son menos los pacientes consumidores de drogas por vía parenteral (CDVP) debido a los programas de educación sanitaria y de prescripción de metadona. Así, por ejemplo, en la cohorte RIS la prevalencia de VHC en los casos nuevos de pacientes VIH que se incorporan ha caído del 74% en 1997 al 20% en 2006 (**Figura 3**). A pesar de la prevalencia más baja de infección crónica por VHC en los consumidores de drogas por vía parenteral, se han notificado brotes recientes de infección aguda por VHC en varones infectados por

VIH que mantienen relaciones homosexuales, en particular en los que realizan prácticas sexuales sin protección.

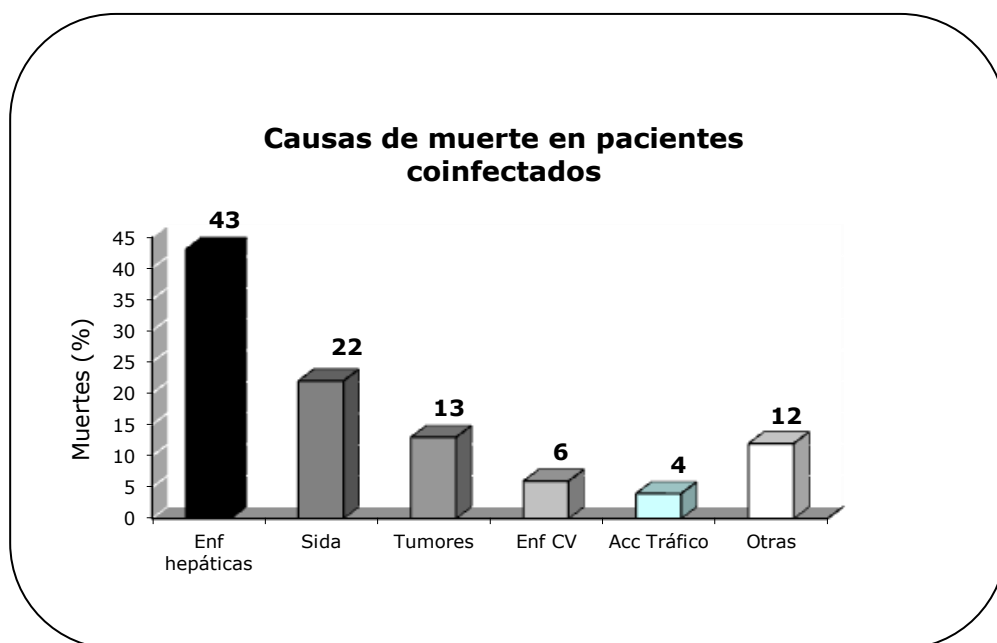


**Figura 3.** Prevalencia serología VHC en casos nuevos de pacientes que se incorporan a la cohorte CoRis (Red de Investigación de Sida) de 1997 a 2006.

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) hace ya unos 16 años la morbilidad de los pacientes con infección en VIH ha descendido de forma drástica. Por otro lado al aumentar la expectativa de vida y disminuir las infecciones oportunistas, las complicaciones a largo plazo de la hepatopatía crónica por VHC (cirrosis, enfermedad hepática terminal y hepatocarcinoma) han emergido como una de las principales causas de muerte no relacionadas con SIDA en pacientes coinfectados<sup>13</sup>. En una cohorte de California un 13% de las muertes de coinfectados fueron de causa hepática<sup>14</sup>. De 235 pacientes coinfectados fallecidos en el año 2000 en 185 hospitales franceses, 31% tuvieron una causa hepática<sup>15</sup>. Incluso en una cohorte de coinfectados en 5 hospitales españoles seguidos una media de 5.3 años, hasta el 43% de las muertes fueron atribuibles a complicaciones de enfermedad hepática (**Figura 4**). Un estudio español que analizó la causa de 235 muertes en 4471 pacientes entre 1997-2004

que recibieron TARGA observó que la mortalidad por SIDA se redujo notablemente, pasando del 84% en 1997 al 7% en 2004. Por el contrario la proporción de pacientes que murió por enfermedad hepática terminal aumentó a lo largo de los años, 8% en 1997 y 41% en 2004, siendo en los últimos años la principal causa de mortalidad<sup>16</sup>.

Datos de la cohorte ACTG A5001, demuestran que los coinfectados acuden más a los servicios de urgencias, ingresan con más frecuencia y permanecen hospitalizados con estancias más largas que los infectados sólo por el VIH<sup>17</sup>.



**Figura 4.** Causas de muerte en pacientes coinfectados por VIH-VHC en la era HAART en 5 hospitales Andaluces de España. CV: cardiovascular



## **I.2. INFLUENCIA DE LA INFECCIÓN VIH EN LA EVOLUCIÓN DEL VHC**

La infección por VIH se asocia a una progresión más rápida de la hepatopatía VHC, incluido el desarrollo de cirrosis, descompensación hepática, carcinoma hepatocelular y muerte por causa hepática<sup>18</sup>. En cuanto a los mecanismos que aceleran la enfermedad hepática en los pacientes infectados por el VIH, parece que se debe a la capacidad del virus de infectar las células estrelladas y promover la síntesis de colágeno<sup>19</sup>.

El TAR puede atenuar la progresión de la enfermedad hepática en personas con coinfección VHC al conservar o reestablecer la función inmunológica y disminuir la activación e inflamación inmunológica relacionada con el VIH<sup>20</sup>. Los fármacos antirretrovirales no inhiben directamente la replicación del VHC pero la respuesta del tratamiento de VHC puede mejorar si se controla la replicación del VIH o cuando aumenta el recuento de células CD4<sup>21</sup>. La presencia de una hepatitis viral crónica aumenta el riesgo de toxicidad hepática inducida por TAR, no obstante la mayoría de las personas con coinfección no desarrollan una toxicidad hepática clínicamente significativa, especialmente las personas que reciben las pautas de TAR actualmente recomendadas<sup>22,23</sup>.

## **I.3. SELECCIÓN DE CANDIDATOS AL TRATAMIENTO DE VHC**

Debido al elevado riesgo de progresión a fibrosis las actuales guías recomiendan considerar el inicio de tratamiento antiVHC en todo paciente con infección por VHC que esté coinfectado por el VIH<sup>24,25</sup>. Una correcta selección de los pacientes que van a ser tratados aproxima el porcentaje de curación o respuesta viral sostenida (RVS) entre monoinfectados y coinfectados. Los parámetros que se deberían valorar antes del inicio del tratamiento son aquellos relacionados con la propia infección por el VHC como la cuantificación de RNA-VHC y el genotipo, y los factores de la propia enfermedad hepática como el grado de fibrosis, bien de forma directa por histología o por métodos no invasivos.

El examen de una muestra de tejido permite confirmar que las lesiones son concordantes con lo que se espera encontrar en un paciente infectado por el VHC: determinar intensidad y distribución de fenómenos necroinflamatorios, y del grado de fibrosis. Además nos permite observar o descartar alteraciones atribuibles a

otros factores etiológicos, como por ejemplo el alcohol. Algunos signos frecuentes en la biopsia hepática, como el grado de esteatosis o el depósito de hierro pueden tener interés para establecer las posibilidades evolutivas y de respuesta al tratamiento<sup>26,27</sup>. Las guías publicadas para el manejo de los pacientes con infección crónica por VHC aceptan tanto el tratamiento sin biopsia como la práctica de ésta de forma sistemática. En todo caso, los pacientes deben ser informados sobre las ventajas reales y los inconvenientes de la biopsia hepática.

Entre los nuevos métodos menos cruentos de evaluación de la fibrosis hepática, la técnica de elastografía unidimensional y, más concretamente la tecnología Fibroscan (FS) se ha revelado como un método sencillo, inocuo, rápido y objetivo para la cuantificación de la rigidez hepática, la cual guarda una relación directa con el grado de fibrosis<sup>28-30</sup>. El método permite realizar seguimientos longitudinales del curso evolutivo de la fibrosis. Los mejores resultados del FS se han obtenido para discriminar los grados avanzados de fibrosis F2-F4 (>7.6 Kilopascals) frente a estadios iniciales F0-F1 (<7.6 Kilopascals). Esta diferenciación reviste gran interés, porque su aplicación en el campo de las hepatopatías crónicas permite detectar precozmente a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones y prioridad en el tratamiento antiVHC.

La cifra de transaminasas en las últimas determinaciones analíticas también puede ser de ayuda a la hora de conocer la actividad hepática, aunque no el grado de fibrosis. Cerca de un 20% de los de los pacientes con transaminasas persistentemente normales presentan una enfermedad hepática progresiva con un grado de fibrosis  $\geq 2$ . Por otro lado, entre un 15-20% de los individuos con ALT normales experimentan elevaciones espontáneas de las mismas, que se asocian a un alto riesgo de progresión de la fibrosis. En las últimas recomendaciones de tratamiento de la hepatitis C, una cifra normal de transaminasas no es un criterio para excluirlo<sup>31,32</sup>.

Los factores asociados a la infección por el VIH también deberían ser determinados antes del inicio del tratamiento como la cifra de linfocitos CD4+, la carga viral del VIH y el tratamiento antirretroviral que el paciente esté realizando, intentando evitar interacciones farmacológicas que puedan favorecer el desarrollo de efectos secundarios o comprometer la actividad frente a ambas infecciones, especialmente en la era de los antivirales directos frente al VHC.

Existen otros factores que también deben valorarse antes del comienzo del tratamiento antiVHC, como el consumo activo de drogas y alcohol, alteraciones neuropsiquiátricas que adherencia, o que puedan descompensarse con el tratamiento con interferón y el grado de adherencia al tratamiento que estimamos va a tener el paciente.

### **I.4. TRATAMIENTO VHC**

Las personas con coinfección tienden a tener cargas virales del VHC más altas que los monoinfectados y es menos probable que la infección se resuelva espontáneamente tras la infección aguda. Además tienen viremias persistentemente elevadas del VHC. A diferencia de los pacientes monoinfectados por VHC, la carga viral de VHC parece tener mayor importancia pronóstica y algunos datos indican que puede ser un importante indicador predictivo de la progresión de la enfermedad del VIH<sup>33</sup>. El adecuado manejo de la hepatopatía crónica presenta desafíos importantes, como indicar qué TAR es el más adecuado, el papel de la biopsia hepática, las interacciones entre TAR y el tratamiento del VHC<sup>34</sup>, la dosis óptima de los fármacos, la duración de la terapia, los factores predictores de respuesta y la toxicidad de los fármacos una vez decidido el inicio del tratamiento.

Con el tratamiento del virus de la hepatitis C se persigue conseguir un nivel de RNA-VHC en plasma indetectable después de 24 semanas de haber terminado el tratamiento, es la llamada respuesta viral sostenida (RVS). Diferentes estudios han permitido comprobar que con dicha respuesta los pacientes permanecen con cargas virales del VHC indetectables durante una mediana mayor a los 5 años, aunque en alguna ocasión se ha descrito evolución a hepatocarcinoma o fallecimiento en pacientes que fueron tratados en estadio cirrótico<sup>35,36</sup>.

Hasta el momento actual el tratamiento de elección incluía la combinación de interferón pegilado alfa y ribavirina. Los interferones alfa tienen una potente actividad antiviral, induciendo la expresión de múltiples genes estimulados por interferón (ISGs), algunos de los cuales bloquean la síntesis de proteínas virales, además de disminuir la estabilidad de ARN viral. Los interferones no sólo actúan sobre el sistema inmune innato, también interactúan con el adaptativo (proliferación de células T memoria para prevenir la apoptosis, estimular la

maduración de células dendríticas, etc). La unión del polietilenglicol a una proteína (pegilación) reduce su velocidad de absorción después de la inyección subcutánea, reduce el aclaramiento renal y celular, y reduce la inmunogenicidad de la proteína. Todo esto hace aumentar la vida media del pegilado en comparación con el interferón natural. También disminuye su efecto biológico. Se han desarrollado dos formulaciones de interferón alfa pegilado: peginterferón alfa 2a y peginterferón alfa 2b.

La Ribavirina es un análogo de nucleósido que tiene un amplio espectro de actividad antiviral. Inhibe de forma dosis dependiente la replicación de los virus ARN en cultivo celular disminuyendo la infectividad del virus de hepatitis C, aunque su mecanismo de acción no se conoce completamente. La dosis de ribavirina varía en función del genotipo y el peso. En pacientes con genotipos 1 y 4, la ribavirina se dosifica en función del peso (1000 mg/día para un peso < 75 Kg y 1.200 mg/día con peso ≥75 Kg), mientras que para los genotipos 2 y 3 se prescribe una dosis más baja y fija (800 mg/día independientemente del peso).

Los ensayos clínicos en pacientes infectados por VIH que avalan estos tratamientos combinados y sus dosis son los siguientes (**Tabla 3**):

- APRICOT. Es el mayor estudio internacional de tratamiento hasta la fecha, con 868 pacientes aleatorizados a tres ramas de tratamiento (IFN alfa y RBV; IFN-Peg alfa 2a y placebo o IFN-Peg alfa 2a y RBV) con una duración de 48 semanas y dosis fija de 800 mg/día de RBV. Los sujetos elegibles tenían enfermedad hepática compensada, un recuento de linfocitos CD4+ en sangre >100/mm<sup>3</sup>. La RVS en el brazo de tratamiento con IFN-Peg alfa 2a y RBV fue de 40% frente al 20% en pacientes con IFN-Peg alfa 2a sin RBV o al 12% en los que recibieron IFN y RBV. ( $p<0,001$ ). También se objetivó una respuesta histológica definida como dos o más puntos de reducción en el índice de actividad histológica (HAI): 69% en los pacientes con RVS frente al 43% en aquellos que no presentaron RVS. Este estudio apoyó el uso de interferón pegilado para el tratamiento de VHC en pacientes infectados por el VIH<sup>37</sup>.
- ACTG 5071 publicado al mismo tiempo que el APRICOT<sup>38</sup>. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado de 133 pacientes con dos brazos de tratamiento: IFN-Peg alfa 2a y RBV versus IFN-alfa y RBV. La RBV se

administró de forma creciente desde 600 hasta 1000 mg al día en un intento de reducir la anemia. Estaba permitida la reducción de dosis en caso de efectos adversos. En este estudio el brazo de IFN-Peg y RBV obtuvo una RVS de 27% en intención de tratamiento frente al 12% en el brazo de IFN y RBV ( $p=0,03$ ). La respuesta histológica se observó en el 52% de los pacientes con RVS y en el 36% de aquellos que no respondieron.

- El estudio RIBAVIC realizado en Francia, aleatorizado, controlado y abierto incluyó un total de 412 pacientes y también comparaba IFN-Peg alfa 2b y RBV frente a IFN y RBV en ambos brazos con dosis fijas de 800 mg/día, durante 48 semanas. La media de recuento de CD4 era de 480/mm<sup>3</sup>. La RVS obtenida en el brazo con pegilado fue del 27% frente al 20% del brazo son interferón sin pegilar ( $p=0,047$ ). En este estudio el beneficio histológico sólo se objetivó en aquellos pacientes que habían obtenido RVS<sup>39</sup>.
- El estudio español PRESCO añadió modificación de dosis de RBV en función del peso y cambios en la duración de tratamiento, permitiendo una prolongación de 72 semanas en pacientes con genotipo 1 y 4 y acortándolo a 24 semanas en aquellos con genotipo 2 y 3. Se incluyeron 389 pacientes coinfectados. En el análisis por intención de tratamiento se obtuvo una RVS de 49.6%, siendo de 72,4% para los genotipos 2 y 3 y de 35% para los genotipos 1 y 4 ( $p<0,0001$ ). La falta de un brazo de comparación de dosis fija de Ribavirina hace que sea difícil evaluar si la dosis de Ribavirina administrada en función del peso tuvo efectos significativos sobre la respuesta virológica. En este estudio se produjeron muchas pérdidas de seguimiento en la rama de mayor duración de tratamiento, impidiendo cualquier evaluación de sus posibles beneficios<sup>40</sup>.
- En España LAGUNO y colaboradores asignaron aleatoriamente a 95 pacientes a 2 brazos de tratamiento: IFN-Peg alfa 2b (52 pacientes) versus IFN estándar (43 pacientes) ambos con Ribavirina dosificado a 800-1200 mg según peso durante 48 semanas. La RVS fue significativamente mayor en el brazo de interferón pegilado (44 versus 21%). Los pacientes con bajos niveles de ARN del VHC ( $<800.000$ UI/ml) presentaron mayores tasas de RVS (49 frente a 22%). El pequeño tamaño muestral en pacientes con

genotipo 1 no permite sacar conclusiones respecto a la dosis de Ribavirina asociada al peso<sup>41</sup>.

- CRESPO y colaboradores en España realizaron un estudio individualizado sobre el tipo de respuesta en semana 4 y en semana 12. Se incluyeron 60 pacientes que completaron 24 semanas si presentaban respuesta rápida (carga viral <50 UI/ml en semana 4), independientemente del genotipo. Los que no lograron una respuesta rápida fueron reevaluados a las 12 semanas de tratamiento. Los pacientes con respuesta virológico precoz completa (ARN < 600 UI/ml) fueron tratados durante 48 semanas. Los pacientes con respuesta parcial (disminución de carga viral de >2 Log10) que alcanza una carga viral indetectable en la semana 24 fueron tratados durante 60 semanas. El 55% de los pacientes lograron una RVS, siendo mayor en pacientes con genotipo 3 y con ARN de VHC bajos<sup>42</sup>.

#### **I.4.1. Factores pronósticos de respuesta al tratamiento**

La predicción de la respuesta viral sostenida a la terapia combinada de IFN-Peg y RBV ofrece numerosas ventajas, ya que ayuda a seleccionar los pacientes y a individualizar los regímenes de tratamiento, lo que permite reducir costes y optimizar resultados. Existen varios factores predictores de respuesta al tratamiento en pacientes coinfectados, entre los que se encuentran factores virales, factores relacionados con el paciente, factores relacionados con el tratamiento y cambios en la carga viral durante el tratamiento

Entre los factores virales se encuentran el genotipo y la cifra o el valor de carga viral de VHC al inicio del tratamiento. Así, los pacientes con genotipos 1 y 4 tienen una menor tasa de respuesta que aquellos con genotipos 2 y 3<sup>43,44</sup> (**Tabla 3**). Cargas virales de VHC más bajas se asocian a una mayor tasa de respuesta (< 600.000-800.000 UI/ml)<sup>45</sup>.

**Tabla 3.** Ensayos clínicos en pacientes coinfectados en tratamiento con IFN-Peg y RBV y la RVS en función de genotipos

	<b>Genotipo 1-4(%)</b>	<b>Fibrosis 4 (%)</b>	<b>RVS Global(%)</b>	<b>RVS Gen 1-4(%)</b>	<b>RVS Gen 2-3(%)</b>
APRICOT	67	15	40	29	62
RIBAVIC	69	18	27	17	44
ACTG-A5701	77	11	27	14	73
LAGUNO	63	29*	44	38	53

\*Fibrosis ≥3

Entre los factores predictores relacionados con los pacientes se encuentran el grupo étnico (los afroamericanos tienen una menor tasa de respuesta), el polimorfismo IL 28B que es uno de los predictores más potentes de respuesta viral al tratamiento antiVHC. Los pacientes con genotipo CC tienen una mayor RVS que los pacientes con CT y TT, medido con el rs 12979860. Otros factores negativamente asociados con la tasa de respuesta al tratamiento antiVHC son la resistencia a la insulina, un elevado índice de masa corporal (IMC), la edad (>55 años) y un grado avanzado de fibrosis ( $F \geq 3$ )<sup>46,47</sup>.

Los factores relacionados con el tratamiento son: la dosis de Ribavirina, el mantenimiento de la terapia hasta realizar el tratamiento completo y el grado de adherencia al mismo, la selección de los fármacos utilizados, así como los efectos secundarios producidos por ellos. Los pacientes que presentan anemia durante el tratamiento pueden tener una mayor respuesta virológica sostenida<sup>48</sup>.

Una vez que se ha iniciado el tratamiento existen factores cinéticos que pueden predecir la respuesta viral sostenida como son la respuesta viral rápida (aclaramiento viral a las 4 semanas de tratamiento) y respuesta viral precoz (reducción de > 2 Log la carga viral basal o el aclaramiento de ésta a las 12 semanas de tratamiento). En los casos con respuesta viral rápida, la posibilidad de lograr la curación es muy alta, incluso cuando se acorta la duración del tratamiento, sobre todo cuando las características basales son favorables, como ausencia de síndrome metabólico, escasa fibrosis y ARN-VHC al inicio de tratamiento bajo ( $< 800.000$  UI/ml)<sup>49,50</sup>. Por tanto, la respuesta viral rápida tiene un alto valor predictivo positivo. Mientras que el valor predictivo negativo es más elevado con la respuesta viral precoz, por lo que es el factor utilizado como regla de parada en la práctica clínica habitual.

Todas estas observaciones son las tenidas en cuenta para la creación de las recomendaciones de tratamiento y su duración sobre todo en pacientes que parecen no responder. Se están realizando estudios que van a permitir una individualización en función de los cambios de la carga viral a lo largo del tratamiento.

En los mecanismos de ausencia de respuesta pueden estar implicados factores genéticos, dado que se han encontrado varios genes reguladores de la sensibilidad

al interferón. La resistencia a la insulina también produce resistencia al interferón, sobre todo en aquellos pacientes con genotipo 1<sup>51</sup>. También se han podido identificar factores predictores de recaída virológica tras el cese de la terapia como la falta de RVR con un RR de 2.94 IC 95% (1.22 – 7.09)  $p=0.02^{40}$ . El tratamiento con IFN-Peg y RBV hasta la actualidad es el de elección para los no tratados previamente, pero para pacientes no respondedores a un tratamiento anterior sería conveniente añadir fármacos de nueva generación.

#### **I.4.2.      *Nuevos tratamientos***

La introducción de los antivirales de acción directa para el tratamiento de VHC (Boceprevir y Telaprevir) va a permitir aumentar la tasa de respuesta sobre todo en pacientes con genotipo 1. Tanto Telaprevir como Boceprevir son inhibidor de proteasa con los que se han realizado diferentes ensayos clínicos en los que se combinan con IFN-Peg ± RBV en pacientes con genotipo 1. Estos estudios permiten demostrar aumento de RVS en pacientes sin tratamiento previo (entre 67 y 76%), incluso en aquellos sin respuesta viral previa (23 y 38%) La mayor preocupación es la creación de mutaciones de resistencia que podría afectar negativamente en futuros tratamientos<sup>52-54</sup>.

#### **I.4.3.      *Efectos secundarios del tratamiento***

Entre los efectos secundarios de la terapia cabe destacar aquellos asociados a IFN-Peg sobre todo en sus primeras dosis, como son los síntomas pseudogripales, tales como mialgias, artralgias, fiebre, dolor de cabeza y astenia, así como aquellos que se mantienen de forma persistente a lo largo de todo el tratamiento, pérdida de peso más frecuente en coinfectados que en mono infectados (76% versus 39%)<sup>55</sup> y síntomas neuropsiquiátricos como déficit leve de atención, labilidad emocional, agresividad y depresión, llegando incluso a describirse casos de suicidio. El tratamiento con antidepresivos ha demostrado beneficios en diferentes estudios<sup>56</sup>.

Entre los efectos secundarios hematológicos destaca la anemia ya que es la que mayor relevancia clínica presenta, con empeoramiento de la calidad de vida y astenia del paciente<sup>57,58</sup>. La RBV ocasiona una anemia hemolítica dependiente de la



dos. En un grado leve o moderada se puede encontrar hasta en un 60% de los casos; típicamente comienza a las 2-4 semanas del inicio del tratamiento y alcanza un pico de descenso de la hemoglobina entre las 4 y 8 semanas, de aproximadamente 3 g/dl, aunque un tercio de los pacientes disminuye un 25% por debajo de la cifra basal. El mecanismo parece ser la captación de RBV por parte del eritrocito que lo fosforila y lo transforma a trifosfato de RBV quedando atrapado en su interior facilitando su destrucción en el sistema reticuloendotelial. El IFN también contribuye a la anemia por fenómenos de mielosupresión, junto con el descenso de leucocitos y plaquetas. La utilización de eritropoyetina (EPO) es eficaz para combatir la anemia. La dosis de 40.000-60.000 UI semanales por vía subcutánea aumenta la cifra de Hb, permitiendo mantener la dosis de RBV. No está establecido a partir de qué cifras de Hb debe ser utilizada la EPO. Los pacientes que desarrollan anemia durante el tratamiento pueden tener una mayor RVS. Un estudio de 3023 pacientes sin tratamiento previo con genotipo 1 tratados con IFN-Peg y RBV demostró que los pacientes cuya hemoglobina se redujo en más de 3 g/dl tenían mas probabilidad de alcanzar una RVS que los pacientes cuya hemoglobina se redujo en 3g/dl o menos (44 versus 30%). Además los pacientes con anemia de aparición temprana (8 semanas o menos después de iniciar el tratamiento) que recibieron los agentes estimulantes de la eritropoyetina tenían mayores tasas de RVS que aquellos que no recibieron estos agentes (45 versus 26%). Sin embargo el uso de estos agentes después de las 8 primeras semanas de tratamiento no tuvo efecto sobre la tasa de respuesta<sup>48,59</sup>.

El tratamiento con IFN-Peg se asocia a una disminución rápida en el recuento leucocitario, la neutropenia aparece con rapidez durante el curso del tratamiento, normalmente en las dos primeras semanas y luego se estabiliza. La utilización de factor estimulante de colonias de granulocitos es útil para aumentar el recuento leucocitario y así evitar la interrupción o reducción de la dosis de IFN. La incidencia de trombocitopenia significativa ocurre en el 4-6% de los casos. El mecanismo patogénico es múltiple y se ha observado un déficit relativo de trombopoyetina<sup>60</sup>, un secuestro autoinmune de plaquetas y una alteración en la transducción de señales de megacariocitos. Existe un factor de crecimiento plaquetario que estimula la proliferación y diferenciación de megacariocitos y activa el receptor de la trombopoyetina<sup>61</sup>.

#### **I.4.4. *Adherencia al tratamiento***

Parece existir una alta asociación entre el nivel de cumplimiento del tratamiento y la tasa de respuesta. En un subanálisis del estudio de Fried et al<sup>57</sup>, se observó que de los 390 pacientes tratados con IFN-Peg y RBV, 245 (62,8%) recibieron la dosis completa de ambos fármacos durante el tiempo previsto, consiguiendo una RVS del 75%. Por el contrario, entre los pacientes que recibieron menos del 80% de la dosis prevista, el 37,2% del total, la tasa de RVS fue del 48%. También se ha observado disminución de la tasa de respuesta en relación con la reducción de dosis principalmente en las primeras 20 semanas. La facilidad de acceso del paciente al equipo médico durante el tratamiento confiere seguridad al paciente y permite solucionar los problemas que pueden surgir sin que el paciente abandone o deje de tomar la medicación<sup>62</sup>.

### **I.5. ASPECTOS NOVEDOSOS**

#### **I.5.1. *Polimorfismo genético***

Uno de los aspectos más novedoso en el tratamiento de la infección crónica por VHC es la asociación entre el polimorfismo rs12979860 del gen IL 28B del cromosoma 19 y la RVS en pacientes tratados con IFN-Peg y RBV. Los pacientes que presentan el polimorfismo CC aclaran con mayor facilidad el virus.

Los estudios genómicos realizados han mostrado la existencia de asociación entre el genotipo asociado a una mayor respuesta y el incremento de la expresión del gen IL 28B<sup>63</sup>. Asimismo, la menor prevalencia del alelo C en pacientes crónicamente infectados respecto a la población general, planteó la hipótesis posteriormente confirmada, de que el alelo C favorece la erradicación espontánea del VHC<sup>64</sup>. Por otro lado, los polimorfismos del gen IL 28B parecen explicar parcialmente las diferencias de la respuesta en diferentes grupos poblacionales. El genotipo CC ha mostrado un porcentaje de respuesta viral sostenida 2-3 veces mayor que el genotipo TT dependiendo de la raza. En los pacientes de ascendencia europea, el genotipo CC se asocia con un porcentaje de RVS 2 veces mayor que el genotipo TT (80% y 41% respectivamente,  $p < 0,001$ ).

## ***II.JUSTIFICACIÓN***

---



La mejor evidencia para conocer la eficacia de un tratamiento es la de los ensayos clínicos aleatorizados, en los que se refleja el estado actual del conocimiento. Sin embargo la inferencia de estos resultados a la población general es difícil pues los criterios estrictos de selección de pacientes y los protocolos de manejo rigurosos hacen que los resultados de dichos estudios difieran bastante de lo encontrado en la práctica clínica habitual.

Los médicos utilizamos en nuestra actividad asistencial las evidencias científicas (ensayos clínicos, estudios observacionales de cohortes, guías de actuación de expertos, etc), pero el principal motor de nuestra práctica es la propia experiencia.

La introducción de un tratamiento nuevo para la infección por el virus de la hepatitis C en el año 2000 en nuestro hospital y los resultados de los primeros ensayos en coinfectados nos animaron a desarrollar, a principios del año 2002, un protocolo de recogida de datos de todos los pacientes que se iban a tratar.

Con toda esta información podríamos conocer datos epidemiológicos, clínicos, de respuesta al tratamiento, efectos adversos, factores pronósticos y evolución de nuestros pacientes, pudiéndolos comparar con otras series de características similares, así como con los resultados obtenidos en los ensayos clínicos.

### ***III.OBJETIVOS***

---



**OBJETIVO GENERAL**

Describir y analizar las características de los pacientes coinfectados por el VIH y VHC tratados en una Unidad de Infecciosas desde la introducción del tratamiento de la infección por el VHC hasta la actualidad. Evaluar la eficacia del mismo y analizar los factores que ayudan a predecir la respuesta al tratamiento

**1. OBJETIVO PRIMARIO**

- Evaluar la efectividad del tratamiento combinado con IFN-Peg y RBV para la hepatitis C en pacientes coinfectados y compararla con otros estudios.

**2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Evaluar la tolerancia del tratamiento combinado con IFN-Peg y RBV frente a la hepatitis C en estos pacientes.
- Analizar los factores relacionados con la respuesta al tratamiento de la hepatitis C y su valor predictivo.
- Analizar los factores que predicen el tiempo hasta la respuesta al tratamiento.
- Analizar el impacto de la RVS sobre la evolución de los pacientes (mortalidad global, descompensación hepática y desarrollo de hepatocarcinoma)



## ***IV. PACIENTES Y MÉTODOS***

---

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **IV.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

Diseño de cohortes prospectivo de 9 años de duración de pacientes con infección por el VIH, coinfectados por el VHC y que han recibido tratamiento para la hepatitis C.

### **IV.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.**

De los pacientes con infección VIH seguidos en la Unidad de Infecciosas del Hospital de Móstoles, se estudiaron aquellos coinfectados por VIH-VHC que recibieron tratamiento para el VHC con IFN-Peg  $\pm$  RBV (al menos 1 dosis) durante el periodo entre Enero de 2002 a Agosto de 2010, para poder disponer de información sobre PCR-RNA de VHC 6 meses después de haber terminado el tratamiento. En este periodo de tiempo el hospital cubría un área asistencial de 225.000 habitantes y constaba de 425 camas. Todos los pacientes aceptaron un consentimiento informado verbal en el que se les informaba sobre la recogida de la información de su seguimiento. No se realizó ninguna técnica adicional fuera del seguimiento habitual de esta patología

La decisión de iniciar tratamiento se basó en las características personales de los pacientes (dispuestos a realizar el tratamiento, asumiendo los riesgos y aceptando el aumento del número de analíticas y consultas con respecto al seguimiento habitual sin tratamiento). Las características relacionadas con el virus de hepatitis C (genotipo y carga viral) no influyeron en la toma de decisión de inicio de tratamiento. Aquellas relacionadas con el VIH (estadio, cifra de linfocitos CD4+ y carga viral del VHC) fueron decisivas, ya que los pacientes debían estar estables de esta infección, con cifras de CD4+  $>300$  células/mm<sup>3</sup> y cargas virales del VIH indetectables o  $<1000$  cop/ml. La situación hepática del pacientes no debía de ser en estadio cirrótico grado B o C de Child.

### **IV.3. MEDICAMENTOS EN ESTUDIO.**

#### **IV.3.1. INTERFERÓN PEGILADO**

**Interferón Pegilado alfa 2a (Pegasys):** Se recomendó Pegasys® en aquellos pacientes con un peso inicial  $\geq 60$  Kg. La dosis recomendada fue de 180 microgramos en jeringa precargada. Se administró subcutánea en abdomen o muslo (siempre la primera dosis realizada por personal hospitalario en la consulta de la Unidad para instruir al paciente). La dosificación fue una vez a la semana aconsejándose siempre el mismo día y a una hora similar. La duración prefijada era de 48 semanas, aunque podía modificarse en función de reacciones adversas, fracaso, etc. Se realizó ajuste de dosis en el menor número posible de pacientes salvo en aquellos con efectos adversos hematológicos graves. Se recomendó una reducción de la dosis inicial a 135 microgramos y en situaciones especiales a 90 microgramos semanales. Se consideró el aumento de la dosis a la inicial una vez que disminuyó la gravedad de la reacción adversa. El medicamento debía conservarse en frigorífico a una temperatura entre 2 y 8°C.

**Interferón Pegilado alfa 2b (Pegintrón):** Se recomendó Pegintrón® en aquellos pacientes con un peso inicial  $< 60$  Kg. La dosis recomendada fue de 1.5 microgramos/Kg/semana. Se administró subcutánea en abdomen o muslo (siempre la primera dosis realizada por personal hospitalario en la consulta de la Unidad para instruir al paciente). La dosificación fue una vez a la semana aconsejándose siempre el mismo día y a una hora similar. La duración prefijada era de 48 semanas, aunque podía modificarse en función de reacciones adversas, fracaso, etc. Se realizó ajuste de dosis en el menor número posible de pacientes salvo en aquellos con efectos adversos hematológicos graves. Se recomendó una reducción de la dosis inicial a 1 microgramos/ Kg /semana y en situaciones especiales a 0.5 microgramos/ Kg/ semanales. Se consideró el aumento de la dosis a la inicial una vez que disminuyó la gravedad de la reacción adversa. El medicamento debía conservarse en frigorífico a una temperatura entre 2 y 8°C.

### **IV.3.2. RIBAVIRINA**

La dosis de Ribavirina se prescribió en función de genotipo y peso al inicio del tratamiento. Para pacientes con genotipo 1 y 4 la dosis de Ribavirina fue de 1200 mg/día para pacientes con  $\geq 75$  Kg y de 1000 mg/día para aquellos con  $< 75$  Kg. Para pacientes con genotipo 2 y 3 se prescribió ribavirina a dosis de 800 mg/día sin tener en cuenta el peso. En los primeros pacientes tratados en el año 2002 se prescribió Ribavirina en aquellos que en semana 12 de tratamiento no habían negativizado la PCR-RNA de VHC, manteniendo al resto sólo con IFN-Peg. Se recomendó una reducción de la dosis inicial en función de reacciones adversas hematológicas (anemia), siendo la reducción de 200 o 400 mg en función del grado de anemia que presentara el paciente.

### **IV.4. VARIABLES REGISTRADAS Y ANALIZADAS.**

El seguimiento de los pacientes se hizo de forma uniforme siguiendo el siguiente protocolo: visita basal (antes del inicio del tratamiento de VHC), visita mes 1, mes 2, mes 3, mes 6, mes 9, mes 12 ó visita final de tratamiento, visita de 3 meses post-tratamiento, visita de 6 meses post-tratamiento. Existe una visita del último contacto con el paciente para conocer la evolución al final del seguimiento (desarrollo de descompensaciones hepáticas, cirrosis, hepatocarcinoma, trasplante hepático y exitus).

Desde el inicio de los primeros tratamientos se diseñó una base de datos para la recogida de información del tratamiento VHC. Las variables estudiadas fueron:

1. Demográficas:
  - fecha de nacimiento
  - género
  - lugar de origen
  - enfermedades de base: obesidad, DM, otras patologías
  - consumo actual de alcohol
  - uso concomitante de metadona.
2. Infección VIH:
  - año de diagnóstico de infección VIH
  - práctica de riesgo

- estadio del VIH clasificación de los CDC-92 en el momento del tratamiento de VHC (**Tabla 4**)
- situación inmunoviológica en el momento del tratamiento de VHC (CD4 y carga vírica)
- uso de TAR en el momento del tratamiento de VHC
- tipo de TAR, cambio de TAR previo al inicio del tratamiento de VHC

3. Infección VHC:

- genotipo
- carga viral VHC
- biopsia hepática incluyendo grado de fibrosis y actividad
- hepatopatía asociada: Ag superficie HB, hemocromatosis, porfiria, esteatosis hepática, etc.

4. Tratamiento VHC:

- fecha inicio de tratamiento,
- fármacos para el VHC, dosis, tiempo de duración, reducción de dosis
- efectos adversos, fármacos utilizados para los efectos adversos
- datos de seguimiento en todas las visitas que incluye:
  - continua con el tratamiento
  - peso
  - valores bioquímicos:
    - GOT, GPT
    - valores hematológicos: Hb, leucocitos, neutrófilos, plaquetas
    - CD4, PCR-RNA de VHC
- Adherencia y efectos adversos especificando:
  - fecha
  - tipo
  - tratamiento realizado
  - reducción de interferón-pegilado y ribavirina
  - suspensión de interferón-pegilado y ribavirina
  - cambio de TAR
- evolución del tratamiento:
  - fracaso al tratamiento, suspensión por efectos adversos, respuesta viral al tratamiento

5. Evolución final:

- fecha del último contacto con el paciente
- evolución a:

- cirrosis descompensada
- hepatocarcinoma
- trasplante
- enfermedades oportunistas
- secuelas
- exitus

**Tabla 4.** Clasificación VIH de los CDC-93

<b>Linfocitos CD4</b>	<b>Categoría clínica</b>
<b>1:</b> $\geq 500$	<b>A:</b> Asintomático, Linfadenopatía persistente generalizada, Infección aguda VIH
<b>2:</b> 200-500	<b>B:</b> Angiomatosis bacilar, Candidiasis orofaríngea, Displasia cervical, Síntomas constitucionales, Leucoplaquia vellosa oral; Herpes zoster (2 episodios), púrpura trombocitopénica idiopática, Listeriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, neuropatía periférica
<b>3:</b> $<200$	<b>C:</b> Candidiasis bronquial, traqueal o pulmonar; Candidiasis esofágica; Cáncer cervical invasivo; Coccidioidomicosis diseminada; cryptococosis extrapulmonar; Cryptococosis intestinal crónica; CMV diseminada; retinitis por CMV; Encefalopatía VIH; Herpes simplex ulcerativo crónico; Enfermedad diseminada o extrapulmonar por histoplasma; Isosporidiadisis intestinal crónica; sarcoma de kaposi; Linfoma de Burkitt; Linfoma inmunoblástico; Linfoma carabral primario; MAI diseminado, Tuberculosis; PCP, neumonía recurrente; Leucoencefalopatía multifocal progresiva; Sepsis por Salmonella recurrente; Toxoplasmosis cerebral; Síndrome caquectizante

#### **IV.4.1. Medidas de Eficacia del Tratamiento**

Se han definido las siguientes variables:

1. Respuesta virológica rápida: Test cualitativo de la carga viral de VHC negativo ó descenso de la carga viral cuantitativa  $>2 \text{ Log}_{10}$  a la semana 4 de tratamiento.
2. Respuesta virológica precoz: Test cualitativo de la carga viral de VHC negativo ó test cuantitativo ( $<15 \text{ UI/ml}$ ) a la semana 12 de tratamiento. No se utilizará la definición estándar de RVP (negativización o descenso de  $>2 \text{ Log}$  la carga viral basal), por no disponer en todos los casos de PCR cuantitativa, por lo que para mantener la definición en todo el estudio se prefirió definir como negativización de PCR en semana 12 y evaluar a todos los pacientes de la misma forma.
3. Respuesta virológica final: Test cualitativo de la carga viral de VHC negativo ó test cuantitativo ( $< 15 \text{ UI/ml}$ ) al finalizar el tratamiento.

4. Respuesta virológica sostenida: Test cualitativo ó cuantitativo se mantienen negativo ó ( $<15$  UI/ml) 24 semanas después de haber finalizado el tratamiento.
5. Fracaso virológico: Durante el tratamiento no se objetiva negativización de la carga viral cualitativa de VHC en ningún momento.
6. Recidiva precoz: Durante el tratamiento se obtiene una negativización de la carga viral que vuelve a hacer positiva antes de suspender el tratamiento.
7. Recidiva tardía: Durante el tratamiento se obtiene una negativización de la carga viral que vuelve a hacer positiva al suspender el tratamiento.

La regla de parada estándar (suspensión del tratamiento si no se obtiene la RVP) no se mantuvo en este estudio, y se prolongó algo más de 12 semanas, llegando incluso a las 24 semanas en algunos casos en función de la tolerancia al tratamiento y evolución de carga viral de VHC.

#### **IV.4.2. Otras Medidas**

Se define:

- Obesidad: con un IMC  $> 25$  Kg/m<sup>2</sup>
- Consumo actual de alcohol: consumo en los últimos 6 meses de  $>20$  g alcohol/día y mantenido durante el tratamiento. Esta variable se puede recoger después de haber iniciado el tratamiento, ya que el paciente al inicio del mismo puede no haberlo reconocido.
- Transaminasas normales: Se incluyen aquellos pacientes con niveles normales de transaminasas (ALT/GPT) en las 2-3 últimas determinaciones en un periodo de tiempo igual o superior a los 6 meses previos al inicio del tratamiento de la hepatitis C.

Definición de Efectos Adversos según la OMS:

- Leucopenia: Aquellos pacientes que durante el tratamiento presentan un nadir  $< 3.500$  cel/mm<sup>3</sup>
- Neutropenia: Aquellos pacientes que durante el tratamiento presentan un nadir  $< 1.500$  cél/mm<sup>3</sup>
- Anemia: Aquellos pacientes que durante el tratamiento presentan un nadir  $< 11$  g/dl y subgrupo de  $< 10$  g/dl ó descenso de  $> 3$  g/dl desde las cifras basales.
- Trombopenia: Aquellos pacientes que durante el tratamiento presentan un nadir  $< 140.000$  y subgrupo de  $< 50.000$ .

## IV.5. TÉCNICAS UTILIZADAS

### 1) Diagnóstico de VIH

- a) Serología VIH: Se realizó mediante la técnica **ARCHITECT® HIV Ag/Ab Combo**. Es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) para la detección cualitativa simultánea del antígeno p24 del VIH y de los anticuerpos frente al VIH-1 y VIH-2
- b) PCR-VIH. La técnica utilizada fue **COBAS® Ampliprep/COBAS® Taqman® HIV-1 Test, v2.0**. Se trata de una prueba de amplificación de ácidos nucleicos para la cuantificación del ARN del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) en plasma humano
- c) Recuento de CD4: Realizado mediante **Citómetro BECKMAN Coulter**
- d) Estado VIH: Según la clasificación de los CDC año 93 (60) (Tabla IV.1).

### 2) Diagnóstico de VHC

- a) Serología VHC: La técnica utilizada fue **"ARCHITECT® anti-HCV"**. Es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) para la detección cualitativa de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C). En los primeros años la técnica utilizada era por **ENZIMOINMUNOANÁLISIS: ELISA anti-HCV**. Caracterizada por el empleo de enzimas como marcadores immunoquímicos que permiten valorar las uniones antígeno-anticuerpo que se producen tras un período de incubación, con la adición posterior de un sustrato. Se genera de esta forma una reacción colorimétrica fluorescente.
- b) PCR-VHC:
  - Cuantitativa: La técnica utilizada fue **COBAS® Ampliprep/COBAS® Taqman® HIV-1 Test, v2.0**. Es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos para la cuantificación del ARN del virus de la hepatitis C (VHC) en plasma humano.
  - Cualitativa: La técnica utilizada fue **COBAS® Ampliprep/COBAS® Taqman® HIV-1 Test, v2.0**. Es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos para la cuantificación del ARN del virus de la hepatitis C (VHC) en plasma humano. La diferencia con la cuantitativa era que la preparación de la muestra (extracción del RNA) era manual y su lectura era positiva o negativa. Durante los primeros años se utilizaba mayoritariamente esta técnica sobre la cuantitativa.
- c) Genotipo: Se realizó mediante la técnica **Abbott RealTime HCV Genotype II**. Es una PCR a tiempo real que utiliza primers localizados en el dominio más conservado del genoma del VHC. Las regiones diana son VHC 5'UTR y NS5B. El ensayo utiliza sondas TaqMan MGB que son sondas cortas lineales



que incorporan un ligando de unión en el surco menor, lo que las hace más estables

d) Biopsia hepática: La biopsia hepática se realizó según las recomendaciones realizadas por la Academia Americana de Gastroenterología<sup>61</sup>. Previa a la biopsia se realizó en todos los casos ecografía abdominal y estudio de coagulación. La biopsia hepática permitió determinar grado de esteatosis, depósitos de hierro y otras patologías hepáticas asociadas. La valoración anatomopatológica se realizó en función de la escala Metavir<sup>62</sup> según se indica a continuación:

- Valoración de fibrosis hepática en 5 grados F0 o ausencia de fibrosis, F1 o escasa-moderada presencia de fibrosis portal, F2 fibrosis periportal con presencia escasa de puentes de fibrosis porto-portales, F3 numerosos puentes de fibrosis porto-portal con distorsión de la arquitectura, F4 o cirrosis instaurada
- Valoración de la actividad necroinflamatoria en 5 grados ascendentes desde A0 (ausencia de actividad) hasta A4 (presencia importante de linfocitos y células inflamatorias).

e) Elastografía de transición: Se realizó obteniendo la mediana en kilopascales de 10 mediciones válidas, cada una de ellas realizada con el paciente en decúbito supino, el brazo derecho en abducción máxima y el transductor apoyado en un espacio intercostal situado sobre el lóbulo hepático derecho. Consideramos como criterios de validez de las mediciones un rango intercuartil (RIQ)  $\leq$  al 20% de la mediana y un índice de aciertos (mediciones válidas/mediciones totales)  $\geq$  60%<sup>30</sup>.

f) Polimorfismo interleukina 28B: Se realizó retrospectivamente polimorfismo de interleukina 28B a 53 pacientes de los que se disponía de muestras de laboratorio, sin realizar ninguna extracción adicional. Se utilizó Applied Biosystems StepOne Real -Time PCR System (sistema StepOne). Utiliza reactivos de reacción en cadena de polimerasa (PCR) basados en fluorescencia para proporcionar:

- Detección cuantitativa de las secuencias de ácido nucléico de diana (dianas) mediante análisis en tiempo real.
- Detección cualitativa de secuencias de ácido nucléico de diana (dianas) mediante análisis de punto final y curva de disociación<sup>63</sup>.

#### **IV.6. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO**

Se realizó un seguimiento desde el Servicio de Farmacia de la recogida de medicación de los pacientes en tratamiento. Por medio de un programa informático se calculó el porcentaje de adherencia en función de la dosis prescrita y la dosis recogida durante todo el periodo de tratamiento.

#### **IV.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En las variables cualitativas se midieron frecuencias absolutas y relativas, en las cuantitativas, media y desviación típica ó cuartiles en función de la dispersión de la muestra. Se realizaron test estadísticos paramétricos y no paramétricos para contraste de hipótesis según los tipos de variables (t student, U Mann Whitney,  $X^2$  Pearson, Test exacto de Fisher). Se realizaron cálculos de tendencia lineal con el método de Mantel-Haenszel. Los análisis de eficiencia se realizarán por intención de tratamiento, incluyendo a todos los pacientes que han iniciado tratamiento. Se calcularon incidencias en forma de tasas de incidencia y se realizaron cálculos de riesgo relativo (RR) a partir de incidencias acumuladas. Para las variables dependientes de tiempo se realizó test de Log Rank. Para el cálculo de OR (Odds Ratio) se realizó regresión logística binaria univariante y multivariante por el método de Wald y regresión de Cox para el cálculo de HR (Hazard Ratio) cuando la variable dependiente se asociaba al tiempo. Se realizaron análisis de supervivencia de Kaplan Meier. Los intervalos de confianza se calcularon al 95%. Se consideró un nivel de significación del 5%. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS 15.0

**IV. 8. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS****DATOS DE PACIENTES**

Nº Hª ..... INICIALES..... F NACIMIENTO..... SEXO.....  
 PAÍS ORIGEN ..... PESO..... TALLA..... .. IMC..... METADONA.....  
 PATOLOGÍA ASOCIADA: DM..... CONSUMO ACTIVO ALCOHOL.....  
 OTRAS PATOLOGÍAS HEPÁTICAS..... AgsVHB..... VHD.....  
 TIROIDES..... ANA ..... AMA..... ASMA.....

**DATOS DE VIH**

FECHA INFECCIÓN VIH ..... P RIESGO..... ESTADIO CDC.....  
 CD4..... (.....%) CARGA VIRAL..... Log (.....)

**DATOS DE VHC**

AÑO INFECCIÓN VHC..... GENOTIPO VHC..... CARGA VIRAL VHC.....  
 TRANSAMINASAS: GOT BASAL..... GPT BASAL..... FERRITINA.....  
 BIOPSIA HEPÁTICA ..... Fecha biopsia..... FIBROSIS..... ACTIVIDAD.....  
 OTRAS PATOLOGÍAS.....  
 CIRROSIS CHILD A/B/C..... IL28B.....

**TRATAMIENTO VHC**

FECHA INICIO TTO ..... FEHCA FIN TTO.....  
 PEGILADO: ALFA 2A / ALFA 2B..... DOSIS.....  
 RIBAVIRINA: ..... DOSIS.....

EVOLUCIÓN DE TTO									
	BASAL	MES1	MES2	MES3	MES6	MES9	FINAL	MES3- POST	MES6- POST
CONTINUA TTO									
PESO									
GOT									
GPT									
HB									
LEUCOS									
NEUTROFILOS									
PLAQUETAS									
CD4									
PCR-VHC									
ADHERENCIA									
EFFECTO ADVERSO									

EFECTOS ADVERSOS (para cada EA)	
FECHA.....	TIPO EA.....
TTO EA.....	REDUCCIÓN PEGILADO..... REDUCCIÓN RBV.....
CAMBIO DE TAR.....	
INFECCIÓN DURANTE EL TTO.....	TIPO ..... TTO-INFECCIÓN.....

EVOLUCIÓN FINAL		
CIRROSIS DESCOMPENSADA.....	HEPATOCARCINOMA .....	ENF OPORTUNISTA..
SECUELAS.....		
EXITUS.....		

OBJETIVO FINAL			
FRACASO TTO.....	EA.....	SUSPENSIÓN .....	RESPUESTA VIRAL.....

**Figura. 5** Cuaderno de recogida de datos.

## ***V. RESULTADOS***

---



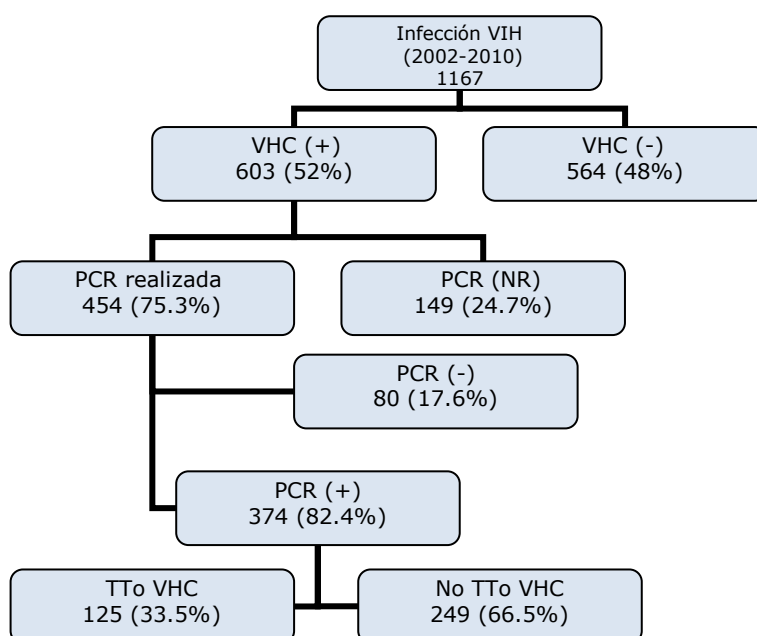
## V. RESULTADOS

### V.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

#### V.1.1. *Pacientes de la cohorte global*

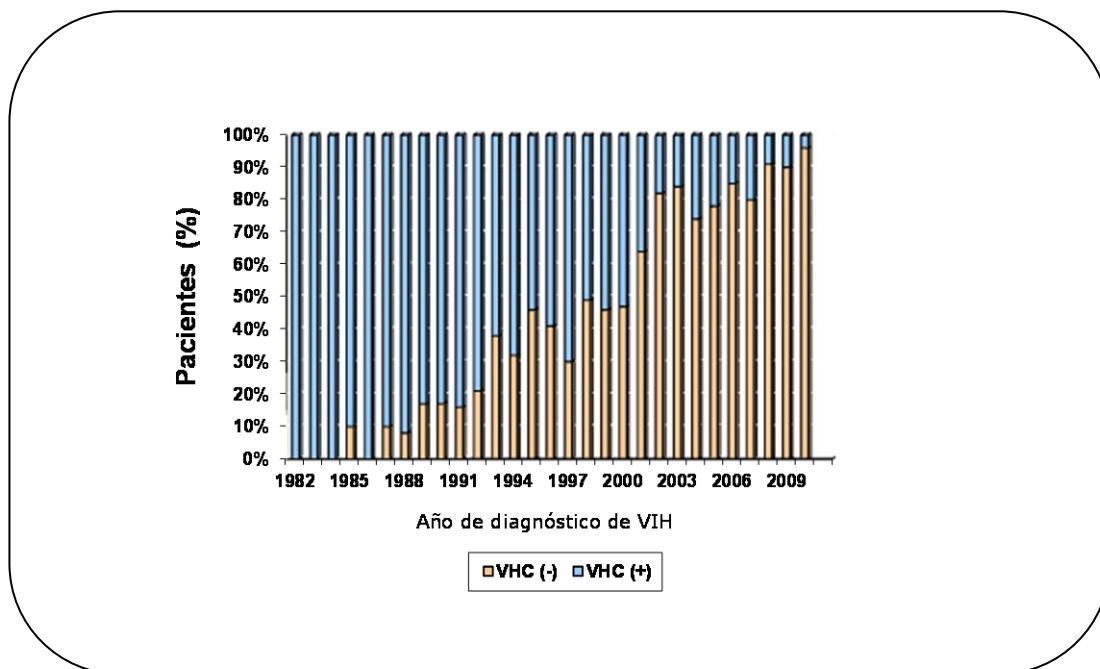
A lo largo del estudio se han incluido un total de 1167 pacientes infectados por el VIH. La cohorte está constituida por un 70% de hombres. La vía de contagio fue sexual en 597 (51%), en 555 (47%) la vía fue parenteral. El 26% (302 pacientes) habían nacidos fuera de España.

De esta cohorte inicial, en 603 individuos (52%) se detectaron anticuerpos (+) para el VHC. No se pudo realizar estudio de RNA-VHC a 139. En los 454 casos restantes, el 18% presentaban una PCR-VHC (-), por lo que nuestra cohorte final de pacientes con infección activa por VHC fue de 374 pacientes. Hasta la fecha de finalización del seguimiento habían iniciado tratamiento 125 individuos (33.5%). La distribución de los pacientes en función de serología, PCR y tratamiento se muestra en la **Figura 6**.



**Figura 6.** Distribución de la cohorte de pacientes infectados por VIH seguidos de 2002 a 2010 en función de serología, PCR y tratamiento a VHC

Los 1167 pacientes en seguimiento habían sido diagnosticados de infección por VIH desde 1982 a 2010. A lo largo de todo ese periodo el porcentaje de pacientes con diagnóstico concomitante de VHC ha ido variando, siendo del 100% en los primeros años, mientras que en los últimos no superan el 20% (**Figura 7**).



**Figura 7.** Año de diagnóstico de infección VIH y porcentaje de pacientes con serología VHC

#### V.1.2. *Comparación de mono infectados VIH –coinfectados VIH/VHC*

La comparación de las características sociodemográficas y epidemiológicas se observan en la **tabla 5**. Los pacientes coinfectados por VIH-VHC se contagiaron por vía parenteral con una mayor frecuencia que los pacientes que no tenían infección por VHC. Había un mayor porcentaje de hombre en el grupo de coinfectados (80% versus 60%). La edad media en el momento del diagnóstico de infección VIH era algo mayor en el grupo de pacientes solo infectados por el VIH y con un mayor porcentaje de inmigrantes en ese grupo. La coinfección por un segundo virus hepatotrópico (VHB) fue superior en el grupo con VHC (+) aunque esta diferencia no mostraba diferencias estadísticamente significativas. La evolución a muerte sí fue estadísticamente menor en el grupo con anticuerpos (-) para VHC.

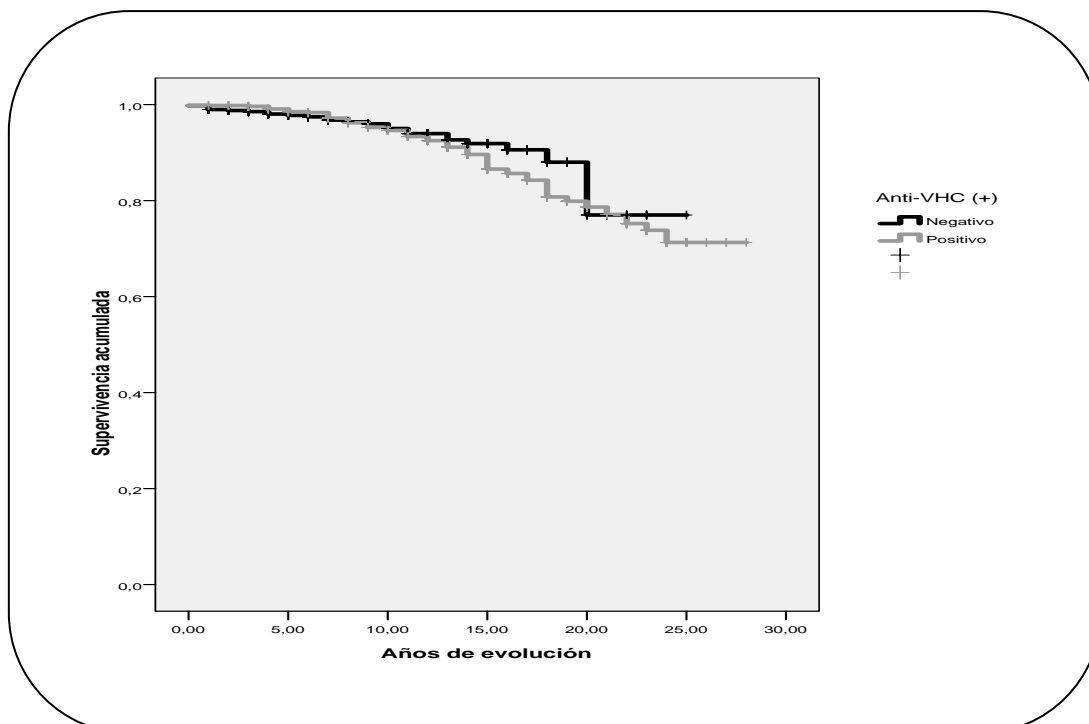


**Tabla 5.** Comparación de características sociodemográficas y epidemiológicas de pacientes con/sin serología VHC (+)

	<b>VIH N=564 (%)</b>	<b>VIH-VHC N=603 (%)</b>	<b>P-valor</b>
P riesgo, parenteral	24 (4.3)	530 (88.8)	<0.001
Sexo, varón	336 (59.6)	476 (78.9)	<0.001
Inmigrantes	272 (48.2)	28 (4.6)	<0.001
Edad*	35 (11.3)	29 (7.6)	<0.001
HBsAg (+)	10 (1.8)	21 (3.5)	0.070
Exitus	29 (5.1)	90 (14.9)	<0.001

\*Media (Desviación típica)

El tiempo hasta el fallecimiento fue más corto en pacientes coinfectados por los dos virus VIH-VHC, con una media de 22,8 años IC95% (21.8–23.7) frente a 24.5 IC95% (23.8–25.1) en pacientes sin serología VHC, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (**Figura 8**)

**Figura 8.** Tiempo hasta el fallecimiento en VIH con/sin VHC (p=0.306)

La comparación entre infectados por el VIH y aquellos que también presentaban infección activa por VHC (PCR +) se muestra en la **Tabla 6**.

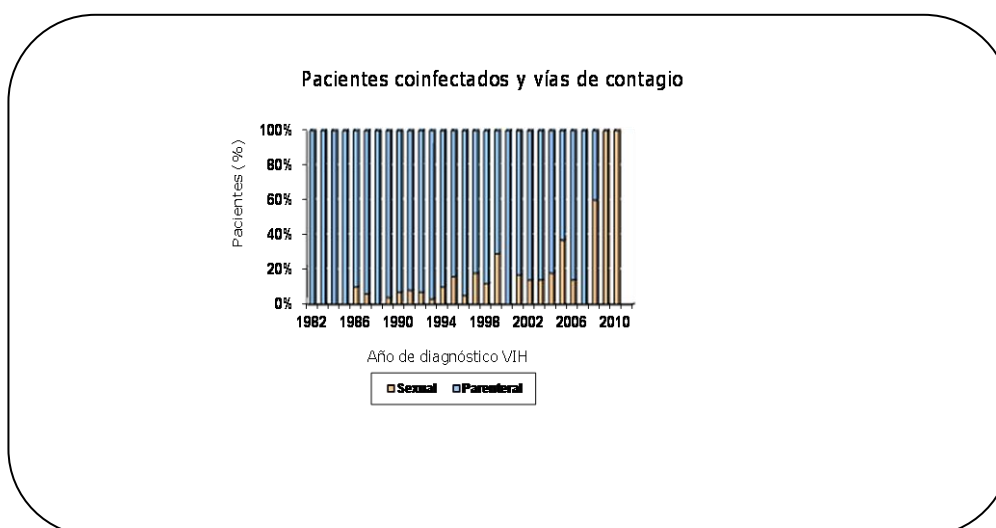
**Tabla 6.** Comparación de características sociodemográficas y epidemiológicas de pacientes con infección activa para VHC y VIH y mono infectados por VIH

	<b>VIH N=644 (%)</b>	<b>VIH-VHC activa N=374 (%)</b>	<b>P-valor</b>
P riesgo, parenteral	90 (13.9)	328 (87.7)	<0.001
Sexo, varón	397 (61.6)	293 (78.3)	<0.001
Inmigrantes	274 (42.5)	14 (3.8)	<0.001
Edad*	34 (11.1)	29 (7.6)	<0.001
HBsAg (+)	25 (3.9)	4 (1.1)	0.009
Exitus	36 (5.6)	47 (12.6)	<0.001

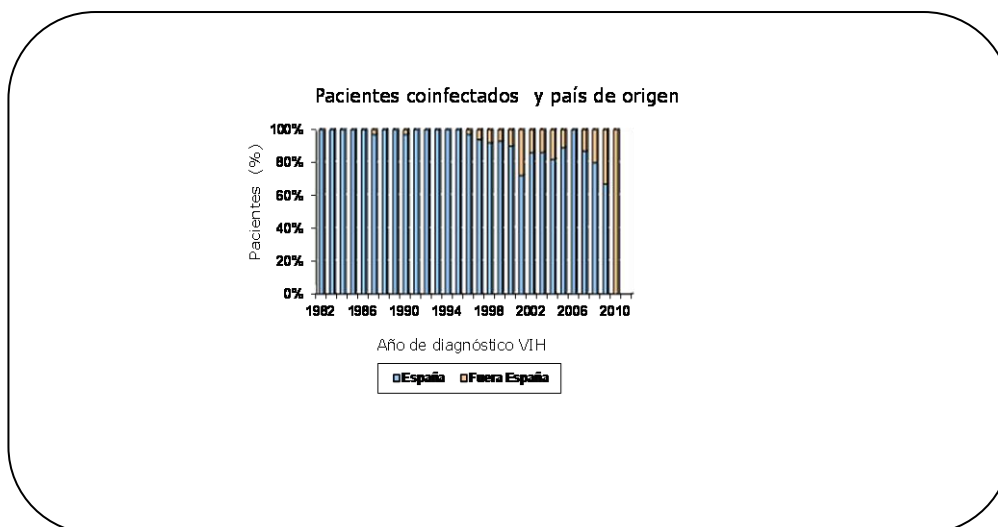
\*Media (Desviación típica)

### **V.1.3. Características generales de los pacientes con serología VHC (+).**

Si se clasifican los pacientes en función de si presentan anticuerpos (+) para VHC, el 89% fueron contagiados por consumo de drogas por vía parenteral y su distribución por año de diagnóstico de VIH se muestra en la **Figura 9** donde se observa un aumento de la vía sexual en los últimos años (a expensas de inmigrantes heterosexuales). Fuera de España nacieron 28 pacientes (4.6%), la mitad de ellos del continente africano con una distribución por años que se muestra en la **Figura 10**.



**Figura 9.** Año de diagnóstico de infección VIH y vía de contagio

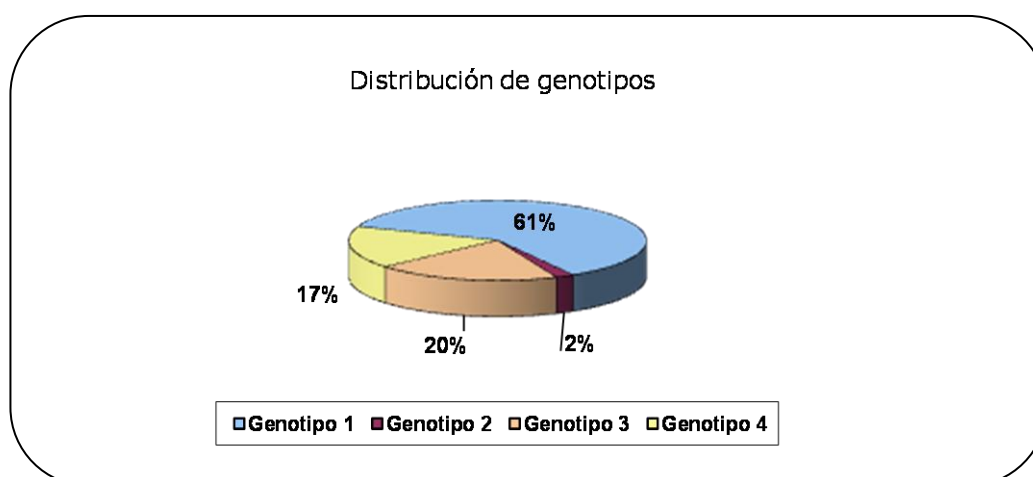


**Figura 10.** Año de diagnóstico de infección VIH y país de origen

En 37 pacientes (8.6%) su hepatopatía estaba en estadio cirrótico C de Child. Un 1% (6 pacientes) fueron diagnosticados de hepatocarcinoma y en 3 los pacientes habían sido trasplantados (1 de ellos ha fallecido). En este periodo de tiempo, de los 603 pacientes coinfectados han fallecido 90 (15%), siendo el tiempo medio de supervivencia desde el diagnóstico de VIH de 22,8 años IC95% (21.8–23.7).

#### V.1.4. Características generales de pacientes con PCR-VHC (+).

Hepatitis activa (RNA-VHC +) la presentaban 374 pacientes. La distribución por genotipos se muestra en la **Figura 11**. Pudimos encontrar varias subespecies en 117 casos (34%). El 79% eran hombres (293 pacientes), la edad media fue de 29 años IC95% (28.2-29.7) en el momento del diagnóstico de VIH y la vía de contagio parenteral en el 88% de los casos. El estadio cirrótico C de Child lo presentaban el 11% de los pacientes, en 3 casos se realizó trasplante hepático y en 4 ocasiones se llegó al diagnóstico de hepatocarcinoma.



**Figura 11.** Distribución de genotipos en infección activa por VHC

En 80 pacientes (18%) con PCR-VHC realizada, la habían negativizado espontáneamente. Todas las características sociodemográficas eran similares frente a los pacientes con RNA-VHC (+) en cuanto a edad, género, práctica de riesgo y país de origen. El antígeno de superficie de VHB para los pacientes que habían aclarado el RNA del virus de VHC fue (+) en 15 pacientes (18.7%), mientras que en los que mantenían la PCR (+) estaba presente en el 1% (**Tabla 7**).

**Tabla 7.** Comparación de características sociodemográficas y epidemiológicas de pacientes con/sin PCR-VHC

	<b>PCR (+)</b> <b>N=374 (%)</b>	<b>PCR (-)</b> <b>N=80 (%)</b>	<b>P valor</b>
Sexo, varón	293 (78.3)	62 (77.5)	0.691
Edad*	29 (7.6)	30 (7.8)	0.198
P riesgo, parenteral	328 (87.7)	66 (82.5)	0.286
Inmigrante	14 (3.8)	3 (3.7)	0.983
HB-Ag Superficie	4 (1.1)	15 (18.7)	<0.001

\*Media (Desviación típica)

De los 374 pacientes con infección hepática activa, han sido tratados durante el periodo del estudio a 125 (33.5%). El 80% eran hombres, con una edad media de 29 años en el momento del diagnóstico. La práctica de riesgo en ambos grupos era la vía parenteral con un 88% de los casos. Aproximadamente el 4% no habían nacido en España en ninguno de los dos grupos y tampoco mostraba diferencias el porcentaje de pacientes con antígenos de superficie para VHB. Los genotipos 1 y 4 fueron los más frecuentes tanto para los pacientes tratados (74%) como para aquellos pendientes de recibir tratamiento (81%) sin mostrar diferencias estadísticamente significativas. La evolución a cirrosis en los pacientes del grupo de tratados antes de iniciar el tratamiento era del 6.4%, mientras que en el grupo de no tratados era del 11.7% aunque estas diferencias no mostraban significación estadística. La evolución a hepatocarcinoma tampoco mostraba diferencias en los dos grupos (**Tabla 8**).

**Tabla 8.** Comparación de características sociodemográficas y epidemiológicas de pacientes con/sin tratamiento para VHC

	<b>VHC tratados N=125 (%)</b>	<b>VHC No tratados N=249 (%)</b>	<b>P valor</b>
Sexo, varón	100 (80.0)	193 (77.5)	0.629
Edad	29 (6.5)	29 (8.1)	0.709
P riesgo, parenteral	111 (88.8)	217 (87.2)	0.348
Inmigrante	5 (4.0)	9 (3.6)	0.859
HB-Ag Superficie	2 (1.6)	3 (1.2)	0.717
Genotipo, 1-4	92 (73.6)	199 (79.9)	0.124
Subespecies	42 (34.7)	75 (30.1)	0.863
Cirrosis	8 (6.4)	29 (11.6)	0.106
Hepatocarcinoma	0	3 (1.2)	0.117
Trasplante hepático	0	3 (1.2)	0.117

\*Media (Desviación típica)

## V.2. PACIENTES TRATADOS

### V.2.1. Características generales

Se trataron 125 pacientes, pero 5 de ellos han sido retratados, por lo que a partir de este momento hablaremos de episodios de tratamiento. Las características generales de los pacientes tratados se muestran en la **Tabla 9**. El 80% eran hombres, con una edad media al diagnóstico del VIH de 29 años. La mayoría (89%) habían sido usuarios de drogas por vía parenteral, aunque también había incluidos pacientes que adquirieron la infección por vía sexual, (7%) heterosexuales y 3% homosexuales. En el 4% de los casos los pacientes no habían nacido en España. El estadio del VIH en el momento del tratamiento era C de los CDC en 54 casos (45%) Se encontraban en programa de mantenimiento con metadona un 5% de nuestros pacientes y con consumo actual de alcohol 27 (21%). Otras patologías asociadas como obesidad y diabetes se encontraban en un 10 y 4% respectivamente. Se realizaron determinaciones de polimorfismo de interleukina 28b en 50 pacientes caucásicos. En el 46% el genotipo era CC, en el 48% CT y en 3 pacientes encontramos un genotipo TT.

**Tabla 9.** Características generales de los episodios de tratamiento de la hepatitis C

<b>CARACTERÍSTICAS GENERALES</b>		<b>N =130</b>
Género, varón		104 (80.0)
Edad al dx VIH-VHC*		29 (6.3)
Práctica riesgo		
	UDVP	116 (89.2)
	Heterosexual	9 (6.9)
	Homosexual	4 (3.1)
	Transfusión	1 (0.8)
Inmigrante		
Metadona		5 (3.8)
Obesidad		7 (5.4)
Diabetes mellitus		13 (10.0)
Alcohol actual		5 (3.8)
Estadio C de los CDC		27 (20.8)
		54 (45.0)
IL-28B**		
	CC	23 (46.0)
	CT	24 (48.0)
	TT	3 (6.0)

\*Media (desviación típica)

\*\*En caucásicos. 50 determinaciones

### ***V.2.2. Características de la infección de VHC y de la hepatopatía***

La edad media al inicio del tratamiento fue de 41 años ( $\pm 4.8$ ). La media en logaritmos de carga viral del virus C fue de 5.8 ( $\pm 0.6$ ), siendo en el 50% de los casos  $>600.000$  UI/ml. El 59% de los pacientes tratados presentaban un genotipo 1 y un 15% genotipo 4. Genotipo 2 y 3 se encontraron en el 26% de los pacientes que tratamos en ese periodo de tiempo. Se disponía de biopsia hepática previa al tratamiento en 120 pacientes (92%). La distribución de fibrosis en estos casos fue de 26% fibrosis 1, 44% fibrosis 2, 25% fibrosis 3 y en un 5% los pacientes presentaban fibrosis 4. En estadio cirrótico además de estos 6 pacientes había otros 2 diagnosticados por otros métodos de imagen (ecografía, fibroscan). Se encontraron otras patologías hepáticas asociadas en 5 pacientes. En 28 casos (21%) las últimas determinaciones de transaminasas previas al inicio de tratamiento fueron normales. La serología a VHB fue negativa en el 28%, presentaban una hepatitis B pasada (Anti-HBc  $\pm$  Anti-HBs) 85 individuos (71%), mientras que el HBsAg fue positivo en 1 paciente tratado, también coinfectados por el VHD (**Tabla 10**), aunque en el momento del tratamiento el DNA-VHB era negativo.

Las otras patologías hepáticas asociadas encontradas en las biopsias de estos pacientes fueron: Esteatosis hepática en 3 pacientes, uno de ellos además coinfectado por VHB (HBsAg), porfiria hepatocutánea tarda en dos casos y hemocromatosis en uno.

**Tabla 10.** Características de la infección por VHC y hepáticas de pacientes tratados

		N =130 (%)
Edad al tratamiento VHC		41 (4.8)
Carga viral VHC, Log*		5.8 (0.6)
Carga viral (>600.000 UI/ml)		65 (50.0)
Genotipo	1	77 (59.2)
	2	3 (2.3)
	3	31 (23.8)
	4	19 (14.6)
Genotipo, 1-4		96 (73.8)
Biopsia		120 (92.3)
Fibroscan		14 (10.8)
Transaminasas normales		28 (21.5)
Fibrosis	1	31 (25.8)
	2	53 (44.2)
	3	30 (25.0)
	4	6 (5.0)
Cirrosis		8 (6.2)
Patología hepática asociada		7 (5.3)
VHB	Negativa	37 (28.5)
	Pasada	91 (70.0)
	Activa	2 (1.5)

\*Media (desviación típica)

### V.2.3. Descripción del tratamiento frente al VHC

Las características principales de los 130 tratamientos se muestran en la **Tabla 11**. Todos los pacientes recibieron Interferón Pegilado. En 119 ocasiones (91%) el interferón pegilado fue alfa 2a a dosis de 180 microgramos. En 117 pacientes (90%) llevaban asociado a su tratamiento Ribavirina con una dosis media de 14 mg/Kg de peso ( $\pm 2.7$ ). El peso medio de pacientes fue de 65 Kg ( $\pm 11.4$ ). Recibían concomitantemente tratamiento antirretroviral para su infección para el VIH 125 pacientes (96%), siendo en el 47% pauta triple con no análogos, en el 36% con inhibidores de proteasa y en el 16% de los tratados recibían un tercer fármaco que no pertenecía a ninguno de estos dos grupos. En 32 pacientes se



realizó un cambio de tratamiento antirretroviral antes del inicio del tratamiento del VHC.

**Tabla 11.** Tratamiento del VHC

		<b>N=130 (%)</b>
Pegilado alfa	2a	119 (91.5)
	2b	11 (8.5)
Ribavirina		117 (90.0)
	800	39 (33.3)
	1000	20 (17.1)
	1200	58 (49.6)
Dosis Ribavirina mg/Kg*		13.9 (2.7)
En TAR		125 (96.2)
Tipo TAR	NN	60 (47.6)
	IP	45 (36.5)
	Otros	20 (15.9)
Cambio de TAR previo al inicio		32 (25.6)
Peso inicial*		65 (11.4)

\*Media (Desviación típica)

Entre los parámetros analíticos destaca una mediana de CD4 de 627 /mm<sup>3</sup>. En 128 pacientes (98.4%) se inició el tratamiento con cargas virales del VIH indetectables (<50 cop/ml). La mediana de los parámetros hematológicos se encontraba dentro de los límites de normalidad tanto en leucocitos, neutrófilos, hemoglobinas y plaquetas. En 28 pacientes (21.5%) el tratamiento se inició con transaminasas normales en las últimas determinaciones. Las medianas de GOT y GPT fueron 58 y 85 respectivamente con unos niveles de GGT de 120 y FA de 99 (**Tabla 12**).

**Tabla 12.** Parámetros analíticos previos al tratamiento de la hepatitis C

	<b>Mediana (Q1-Q3)</b>
Leucocitos	6555 (5577 – 8180)
Neutrófilos	3440 (2737 – 4327)
Hemoglobina	15.5 (14.3 – 16.8)
Plaquetas	190.000 (145.750 – 222.500)
GOT	58.5 (41.0 – 95.0)
GPT	85.5 (52.5 – 137.0)
GGT	120 (65.2 – 226.0)
FA	99 (80.0 – 146.5)
CD4	627.5 (482.7 – 819.5)
CV –VIH indetectable (%)	128 (98.4)

Q1: Cuartil-1; Q3: Cuartil-3

### V.2.4 Respuesta al tratamiento

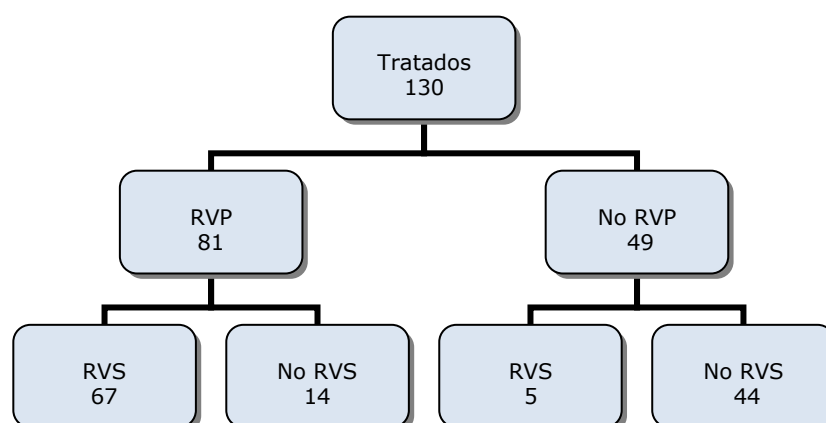
El 38% de los pacientes (N=49) respondieron a las 4 semanas del inicio del tratamiento. La respuesta ascendió al 61% (81 pacientes) a las 12 semanas tras el inicio y al 67% (87 pacientes) al finalizar el tratamiento, consiguiendo una respuesta viral sostenida global del 55% (72 pacientes). Los pacientes con fracaso virológico, el 45% restante, se distribuyen en un 28% de pacientes que no llegaron a responder en ningún momento, un 5% con recidiva precoz y un 12% de recidiva tardía (**Tabla 13**).

**Tabla 13.** Respuesta y fracaso al tratamiento VHC

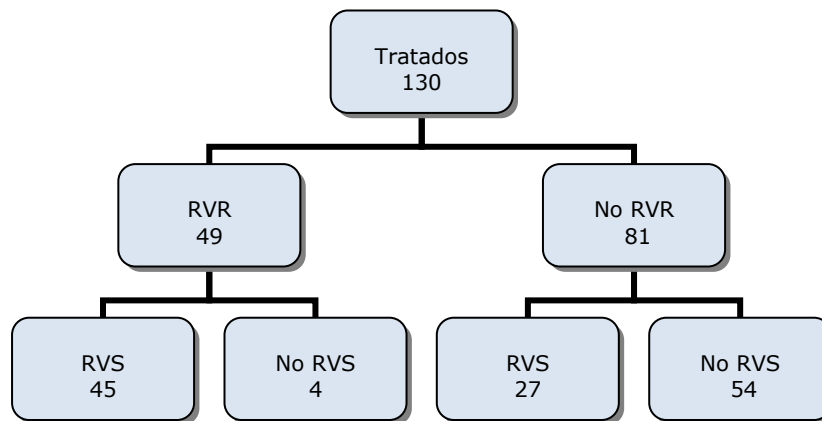
		N=130	IC 95%
RVR (4 semanas)		49 (37.7)	(28.9-46.4)
RVP (12 semanas)		81 (60.8)	(53.6-71.0)
RVF (final de tratamiento)		87 (66.9)	(58.4-75.3)
RVS (6 meses postratamiento)		72 (55.4)	(46.4-64.3)
FV	No respuesta	36 (27.7)	(19.6-35.7)
	Recidiva precoz	7 (5.4)	(1.1-9.6)
	Recidiva tardía	15 (11.5)	(5.6-17.4)

IC: intervalo de confianza

Considerando la RVP como marcador de respuesta sostenida se observó un valor predictivo positivo para este marcador del 83% IC95% (73-91), se curaron 67 de los 81 que respondieron a los 3 meses de tratamiento y un valor predictivo negativo del 90% IC95% (80-99), no se curaron 44 de los 49 que no habían respondido al tercer mes de tratamiento (**Figura 12**).



**Figura 12.** Relación entre RVP y RVS



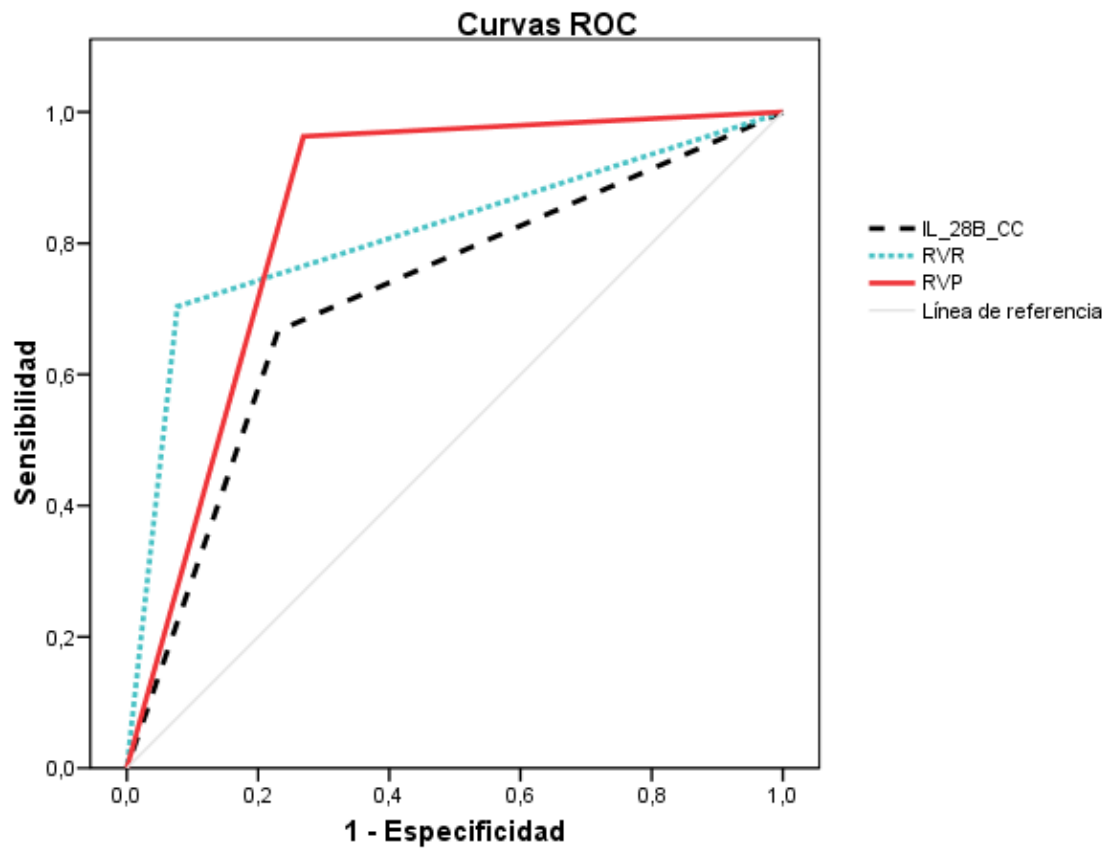
**Figura 13.** Relación entre RVR y RVS

De la misma forma que se han calculado los valores predictivos para la respuesta viral a las 12 semanas se calculó para la semana 4 (**Figura 13**) y para el polimorfismo de la interleukina 28B. Los resultados se pueden ver en la **Figura 14**. El VPP para RVR fue del 92% IC95%(83-100), el VPN fue del 67% IC95% (56-77). Para el polimorfismo de IL28B obtuvimos un VPP de 75% IC95% (55-94) y un VPN de 70% IC95% (50-87).

RVR	RVP	IL 28B-CC
<ul style="list-style-type: none"> <li>• VPP=92</li> <li>• VPN=67</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VPP=83</li> <li>• VPN=90</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VPP=75</li> <li>• VPN=70</li> </ul>

**Figura 14.** Valores predictivos positivos y negativos de RVS para las variables RVR, RVP e IL 28B. VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

La **Figura 15** muestra las curvas ROC diagnósticas de cada uno de los factores predictores anteriores, donde se observa que lo que mejor diagnostica la RVS es la respuesta a las 12 semanas con una sensibilidad de 0.96, una especificidad de 0.73 y un área bajo la curva de 0.85 IC95% (0.73 – 0.96). El mayor valor predictor positivo es la RVR (92%) y el mayor valor predictor negativo la RVP (90%) (**Tabla 14**).



**Figura 15.** Curvas ROC de los factores predictores RVR, RVP e IL 28B

**Tabla 14.** Sensibilidad, Especificidad y área bajo la curva de los tres factores predictores RVR, RVP e IL 28B

	Área	IC95%	Sensibilidad	Especificidad
IL 28B	0.718	(0.577 – 0.859)	0.667	0.769
RVR (4 semanas)	0.813	(0.692 – 0.935)	0.704	0.923
RVP (12 semanas)	0.847	(0.733 – 0.961)	0.963	0.731

### V.2.5. Seguimiento durante el tratamiento

#### V.2.5.1 Efectos secundarios

Aparecieron efectos secundarios relacionados con el tratamiento en casi la totalidad de los casos, sin embargo, sólo en 7 fueron suficientemente importantes o graves como para suspender el tratamiento. Los efectos adversos que con más frecuencia se describieron son: fiebre / febrícula, astenia, anorexia, mialgias, alopecia, sequedad de piel y trastornos neuropsiquiátricos diferentes a la depresión como insomnio, irritabilidad, nerviosismo. Otros síntomas también encontrados han sido: prurito cutáneo, trastornos de la función sexual (disminución de la libido y disfunción eréctil), hipotiroidismo y en un caso clínica de neuropatía periférica (**Tabla 15**). Los síntomas de depresión fueron descritos en 58 casos (45%). La pérdida de peso se objetivó en el 47% con media de 4,5 Kg

**Tabla 15.** Efectos secundarios clínicos del tratamiento del VHC

	<b>N=130 (5)</b>
Efectos secundarios	125 (96.2)
Fiebre /Febrícula	98 (75.0)
Astenia	71 (54.6)
Pérdida de peso (>1Kg) Si	61 (46.9)
Cantidad de pérdida peso*	4.4 (3.6)
Depresión	58 (44.6)
Anorexia	57 (43.8)
Otros transtornos neuropsiquiátricos (insomnio, irritabilidad, nerviosismo)	42 (32.3)
Mialgias	38 (29.2)
Infección (si)	31 (23.8)
Disminución de libido	29 (22.3)
Alopecia	22 (16.9)
Sequedad de piel	18 (13.8)
Prurito cutáneo	12 (9.2)
Disfunción eréctil	8 (6.1)
Hipotiroidismo	4 (3.1)
Neuropatía	1 (0.8)

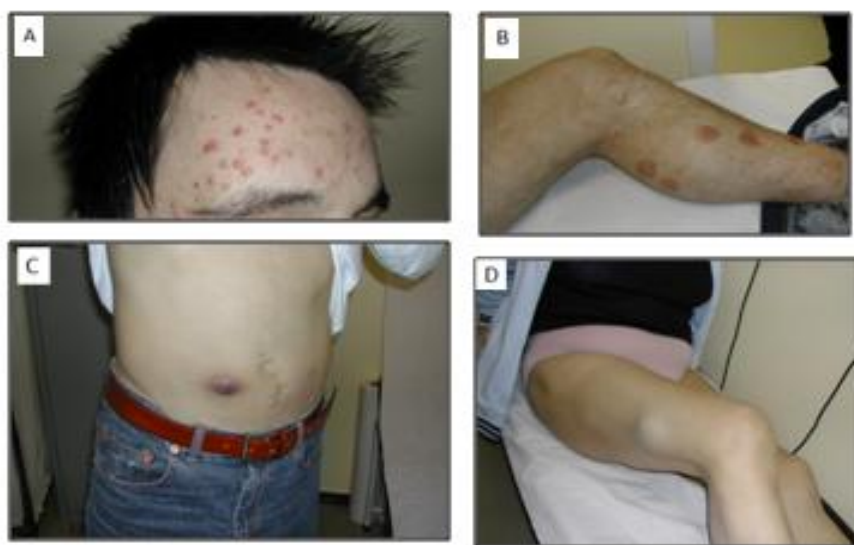
\*Media (Desviación típica)

Los efectos secundarios analíticos se muestran en la **Tabla 16**. Entre las alteraciones hematológicas se observaron: Anemia (<10 g/dl) en 12 pacientes (9%), con un descenso de > 3 g/dl en 37 casos. En 99 pacientes los niveles de leucocitos fueron < 3.500 y neutropenia (<1500) en 93 casos. La trombopenia (<50.000) se describió en 13 pacientes (10%).

**Tabla 16.** Efectos secundarios analíticos del tratamiento del VHC

	<b>N=130 (%)</b>
Anemia (<10 g/dl)	12 (9.3)
Descenso Hb (>3g/dl)	37 (28.5)
Leucopenia (<3500 cel/mm <sup>3</sup> )	99 (76.2)
Neutropenia (<1500 cel/mm <sup>3</sup> )	93 (71.5)
Trombopenia (<140.000 cel/mm <sup>3</sup> )	111 (85.4)
Trombopenia (<50.000 cél/mm <sup>3</sup> )	13 (10.0)

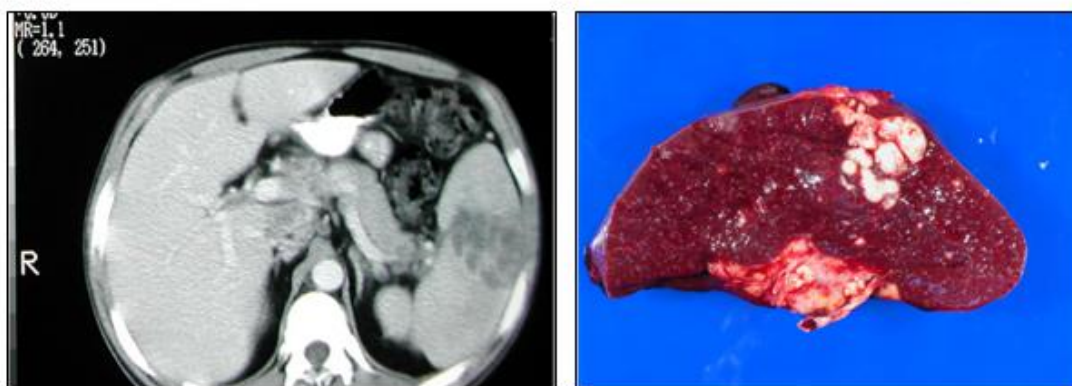
En 31 pacientes (24%) se produjo alguna infección durante el tratamiento del VHC. Las infecciones descritas se muestran en la **Tabla 17**. Se han descrito infecciones bacterianas en su mayoría como: infecciones del tracto urinario, desde cistitis a prostatitis; abscesos cutáneos en tres ocasiones (uno de ellos con bacteriemia en una paciente en estadio de cirrosis (**Figura 16**), tres pacientes presentaron otitis supurada, en dos ocasiones celulitis en miembros inferiores y en otros dos foliculitis. En dos ocasiones se describieron episodios de sinusitis, dos neumonías y una reagudización de bronquitis. Un paciente reactivó una osteomielitis de miembro inferior derecho por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. Un paciente presentó una tuberculosis diseminada en las últimas semanas del tratamiento de VHC (**Figura 17**). También se describieron infecciones micóticas como un pie de atleta. Se reactivaron infecciones víricas como herpes genital y condilomas acuminados.



**Figura.16.** Infecciones cutáneas por *S. aureus*. A) Foliculitis bacteriana, B) Eccema sobreinfectado, C y D) Absceso cutáneo.

**Tabla 17** Infecciones durante el tratamiento del VHC

	<b>N=130</b>
Infecciones durante el tratamiento VHC	<b>31 (23.8)</b>
Infecciones urinarias	5 (16.1)
Abscesos cutáneos	3 (9.6)
Otitis	3 (9.6)
Herpes genital recidivante	3 (9.6)
Celulitis	2 (6.4)
Foliculitis	2 (6.4)
Sinusitis	2 (6.4)
Neumonía	2 (6.4)
Bronquitis	2 (6.4)
Reactivación osteomielitis SAMS	1 (3.2)
Tuberculosis diseminada	1 (3.2)
Exacerbación condilomas acuminados	1 (3.2)
Uña encarnada	1 (3.2)
Pie atleta	1 (3.2)
Queilitis bacteriana	1 (3.2)
Gastroenteritis aguda	1 (3.2)

**Figura 17.** Tuberculosis esplénica en el contexto del tratamiento de VHC

Tras la finalización del tratamiento algunos pacientes desarrollaron efectos secundarios atribuidos o no a los fármacos recibidos, entre los que se encuentran: hipotiroidismo en 4 ocasiones, aumento de los episodios de migraña en 2 casos, aumento de sus episodios de psoriasis en 2 ocasiones, 2 pacientes fueron diagnosticados de lupus (**figura 18**) y uno de liquen ruber plano (**figura 19**), un paciente presentó un carcinoma de vejiga y otro paciente presentó un linfoma Hodgkin. Hipertensión pulmonar primaria estuvo presente en un paciente y otro presentó un infarto agudo de miocardio. En una paciente se objetivó la "lengua azul" (**Tabla 18**).

**Tabla 18.** Patologías desarrolladas después del tratamiento

	<b>N=130 (%)</b>
Clínica posterior	18 (13.8)
Hipotiroidismo	4 (22.2)
Aumento migraña	2 (11.1)
Aumento psoriasis	2 (11.1)
Lupus eritematoso sistémico	2 (11.1)
Liquen ruber plano	1 (5.6)
Carcinoma de vejiga	1 (5.6)
Carcinoma de Laringe	1 (5.6)
Linfoma Hodgkin	1 (5.6)
Linfoma no hodgkin	1 (5.6)
Hipertensión pulmonar primaria	1 (5.6)
Infarto agudo miocardio	1 (5.6)
"Lengua azul"	1(5.6)

**Figura 18.** Paciente tratado de VHC con desarrollo de lupus eritematoso sistémico**Figura 19.** Liquen ruber plano tras recibir tratamiento para VHC



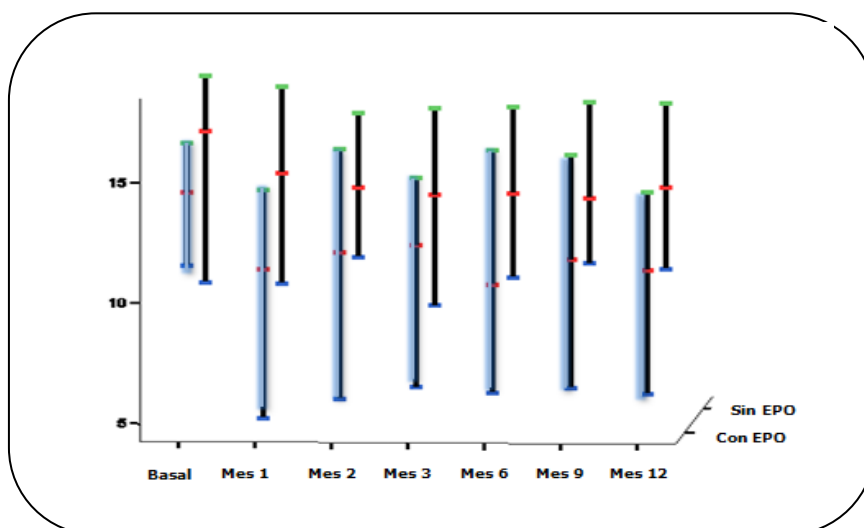
En cuanto al manejo de efectos secundarios, en 7 ocasiones (5%) fue necesaria la suspensión del tratamiento. Se realizó reducción de Interferón pegilado en 6 pacientes (7.7%) y de Ribavirina en 8 casos (9.6%), requiriendo uso de factor estimulante de colonias en el 24% de los pacientes y de EPO en el 14%. Los efectos secundarios obligaron a un cambio de tratamiento antirretroviral en 6 pacientes (7.7%) (**Tabla 19**).

**Tabla 19.** Manejo de efectos secundarios del tratamiento VHC

	<b>N=130 (%)</b>
Reducción de IFN-Peg	6 (7.7)
Reducción RBV	8 (9.6)
Suspensión del TTo VHC	7 (5.4)
Cambio TAR	6 (7.7)
Uso de EPO	18 (13.8)
Uso de [Hematies]	7 (5.3)
Uso de GCSF	31 (23.8)

### V.2.5.2 Seguimiento analítico

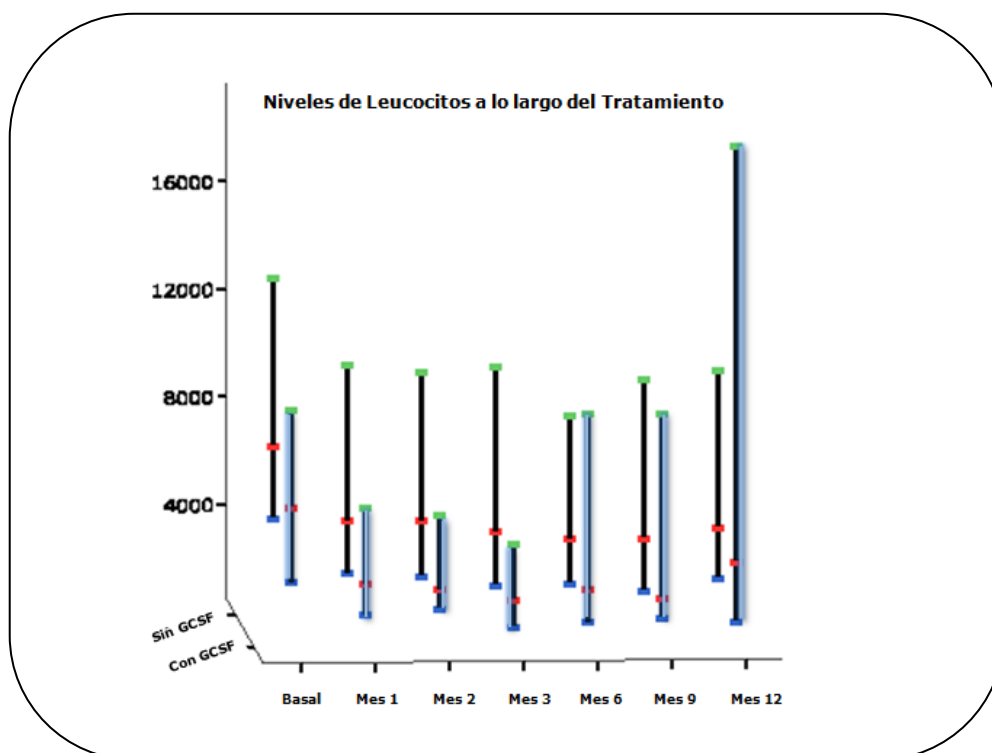
Los cambios de Hemoglobina a lo largo de todo el tiempo de tratamiento se muestran en la **Figura 20**. Hay 2 grupos de pacientes en función de si recibieron o no eritropoyetina (EPO). Se observan medianas de hemoglobina menores en los pacientes en tratamiento con EPO con una amplitud mayor de dicha variable y con unos valores mínimos marcadamente menores, observando en todas las visitas diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.01$ )



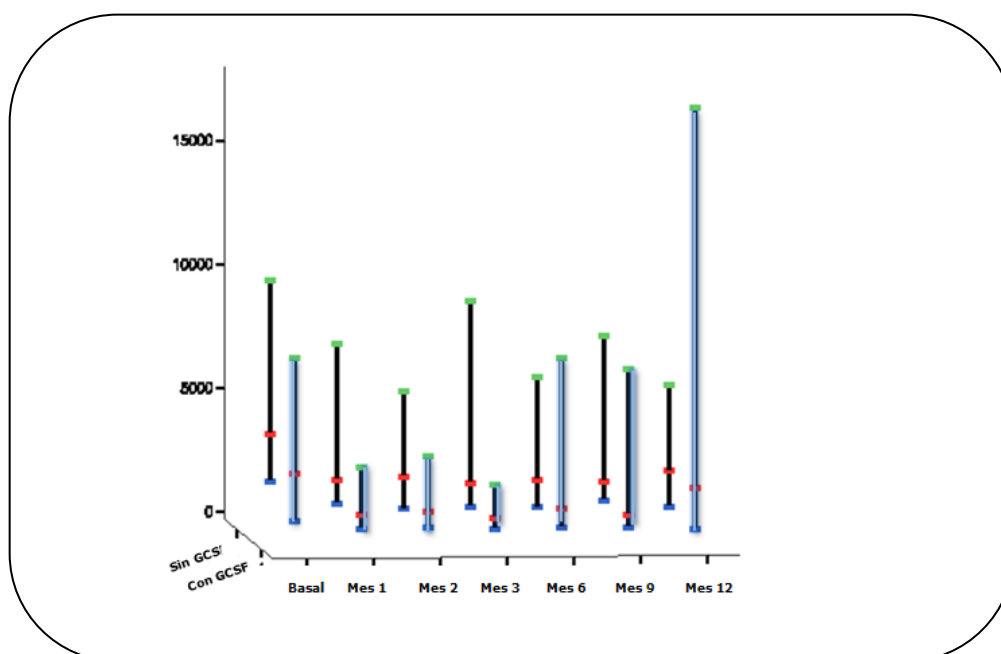
**Figura 20.** Mediana de Hemoglobina en todas las visitas de seguimiento según uso EPO. Se marcan los extremos mínimo y máximo de los valores en cada visita.

Los valores de los Leucocitos se muestran en la **Figura 21**. Se observan amplitudes menores para los pacientes con GCSF durante los 3 primeros meses de tratamiento y posteriormente un aumento de dicha amplitud. Los valores de las medianas son menores para los del grupo de GCSF en todas las visitas. Se realizaron los mismos análisis estadísticos que con las cifras de hemoglobina, comparamos las cifras basales y las que presentaron los pacientes durante todo el tratamiento, entre los pacientes que utilizaron GCSF y los que no. Las diferencias eran estadísticamente significativas en la visita basal y los tres primeros meses, pero posteriormente no muestran diferencias estadísticamente significativas.

Las mismas características se observan en la **Figura 22**, donde se representan los valores de la mediana de neutrófilos en todas las visitas de tratamiento con niveles mínimos y máximos. La amplitud de neutrófilos también aumenta a partir del tercer mes. Los resultados estadísticos se superponen a los realizados con los leucocitos. Las cifras muestran diferenciación entre los que reciben GCSF y los que no lo hacen en la visita basal y en los tres primeros meses de tratamiento, no mostrando diferencias en el resto de visitas.

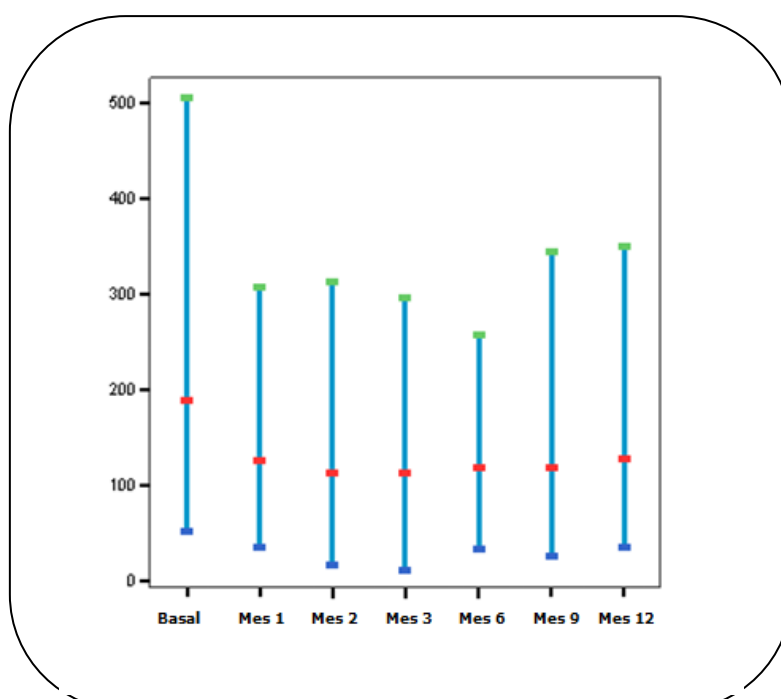


**Figura 21.** Mediana de Leucocitos en todas las visitas de seguimiento según uso GCSF. Se marcan los extremos mínimo y máximo de los valores en cada visita.



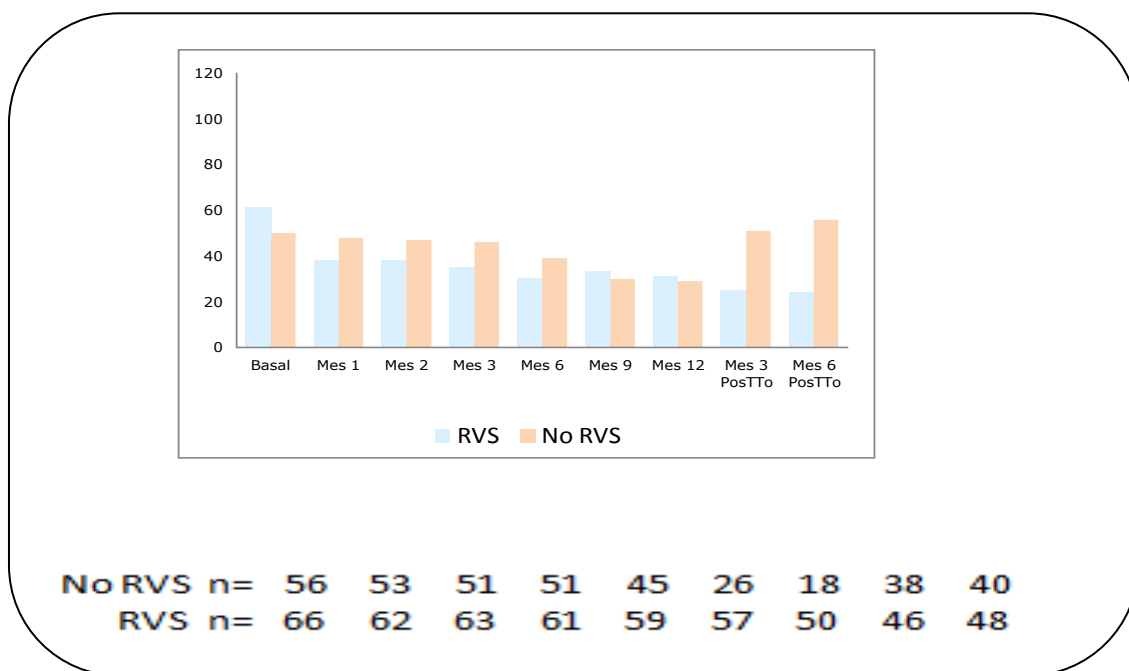
**Figura 22.** Mediana de Neutrofilos en todas las visitas de seguimiento según uso de GCSF. Se marcan los extremos mínimo y máximo de los valores en cada visita.

Los niveles de Plaquetas a lo largo de todo el tratamiento se muestran en la **Figura 23** con una mediana algo menor desde el primer mes de tratamiento. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de plaquetas en visita basal y el resto de visitas ( $p < 0.001$ ).

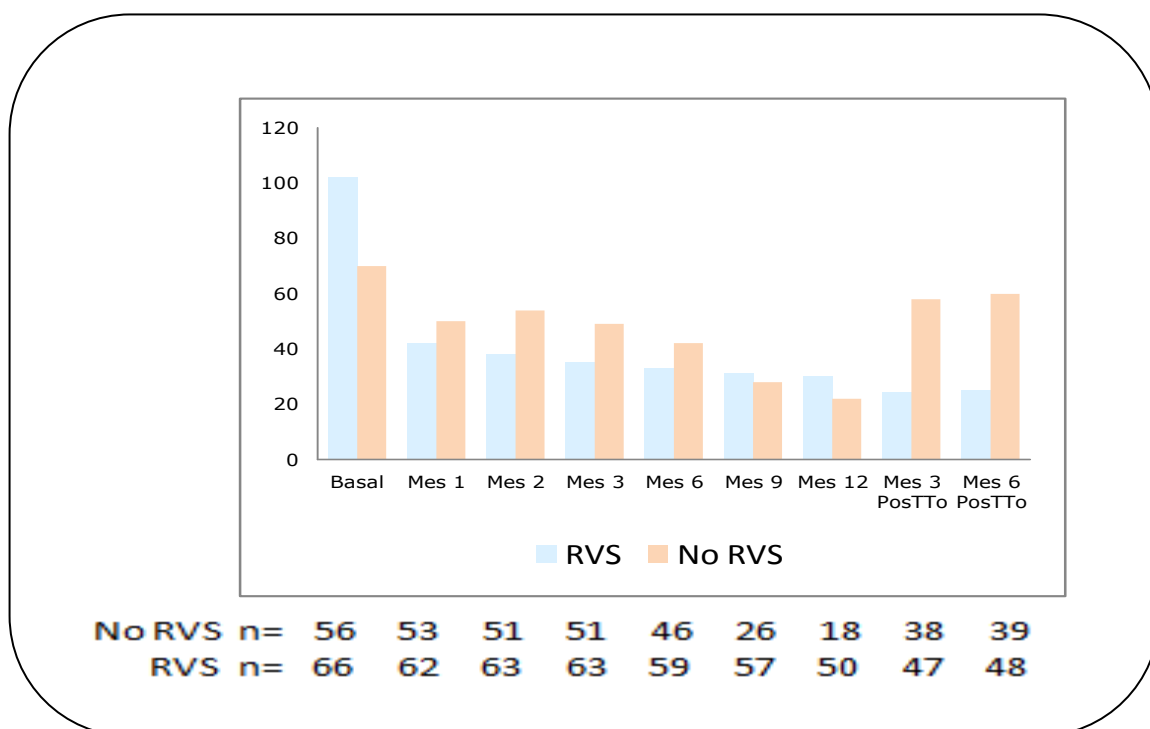


**Figura 23.** Mediana de Plaquetas en todas las visitas de seguimiento. Se marcan los extremos mínimo y máximo de los valores en cada visita.

Los valores de transaminasas se muestran en las **Figuras 24 y 25** para GOT y GPT respectivamente. En esta ocasión la distribución se realiza en función de si han presentado o no respuesta al tratamiento. Se observan diferencias estadísticamente significativas en todas las visitas salvo en mes 9 y 12 tanto para AST como ALT ( $p < 0,05$ )



**Figura 24.** Mediana de GOT en todas las visitas de seguimiento según RVS



**Figura 25.** Mediana de GPT en todas las visitas de seguimiento según RVS

### V.2.5.3 *Adherencia al tratamiento*

En 128 pacientes se registró en farmacia la dispensación realizada a lo largo de todo el tratamiento. El 74% de los pacientes recogieron >90% de la medicación prescrita. El tiempo medio de tratamiento fue de 279 días, con un mínimo de 22 y un máximo de 517 (18 meses).

**Tabla 20.** Adherencia al tratamiento VHC

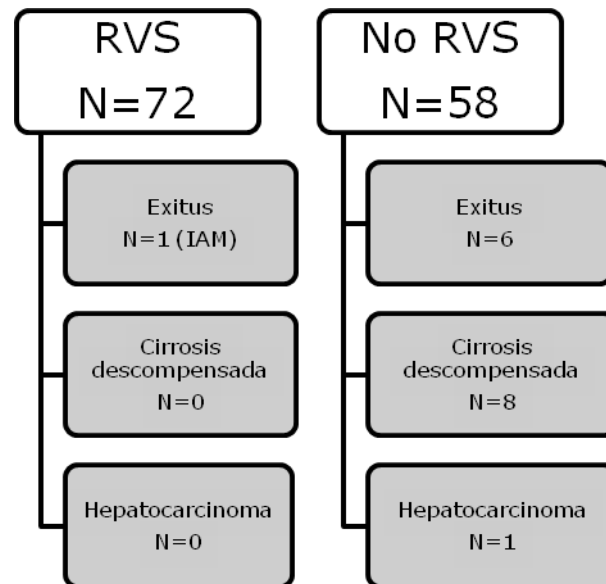
	<b>N=128 (%)</b>
Pegilado y Ribavirina recogida > 90%	95 (74.2)
Tiempo en días que han recibido tratamiento*	279 (107)

\*Media y desviación típica.

### V.2.5.4 *Evolución tras el tratamiento*

En los pacientes que respondieron al tratamiento ha habido un fallecimiento por causa diferente de su hepatopatía (IAM). Los pacientes con RVS tienen un RR de muerte frente a los no respondedores de 0,134 (IC95% 0.016-1.083). No se han descrito casos de cirrosis descompensada, ni hepatocarcinoma. Calculado el RR de no desarrollar cirrosis hepática descompensada al obtener RVS es de (1.16 con IC95% 1.04 – 1.28). En cuanto a no desarrollar hepatocarcinoma el RR es de (1.02 con IC95% 0.98 – 1.05). En el grupo de pacientes que no han respondido al tratamiento se pasó de Child A a Child C en 8 ocasiones (2 en pacientes con fibrosis 4 al inicio de tratamiento y 6 con fibrosis 3) (**Figura 26**).

El tiempo medio de seguimiento desde el inicio de tratamiento fue de 5.2 años IC95% (4.8 – 5.7). El tiempo mínimo fue de medio año y el tiempo máximo de 9.6 años, con un periodo de 686 personas-año de seguimiento, 300 personas-año para los que no han respondido al tratamiento y 386 para los que sí lo hicieron.



**Figura 26.** Evolución de los pacientes tras el tratamiento de VHC

Las tasas de incidencia de los diferentes eventos se muestran en la **Tabla 21**. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que respondieron y los que no lo hicieron para la descompensación de la cirrosis y la muerte.

**Tabla 21.** Frecuencias e incidencias de eventos en pacientes con/sin RVS

	RVS	No RVS	P
Nº sujetos	72	58	
Personas-año	386	300	
<b>Exitus</b>	1	6	
Incid /100 personas-año*	0.260 (0.255-0.265)	2.000 (1.984-2.016)	0.028
<b>Cirrosis descompensada</b>	0	8	
Incid /100 personas-año*	-	2.600 (2.582-2.618)	0.001
<b>Hepatocarcinoma</b>	0	1	
Incid /100 personas-año*	-	0.300 (0.293-0.306)	0.276

\*(Intervalo de Confianza 95%)

## V.2.6. Comparación pacientes con RVS y sin RVS

### V.2.6.1 Análisis univariante

Las variables que se han analizado para valorar la respuesta al tratamiento (**Tabla 22.**) han sido edad y sexo que no han mostrado diferencias estadísticamente significativas. Sólo 3 pacientes recibieron tratamiento con >50 años y ninguno de ellos respondió al tratamiento. Obesidad y diabetes mellitus no fueron patologías concomitantes que mostraran diferencias estadísticamente significativas, aunque el uso actual de alcohol durante el tratamiento si presentó una menor respuesta (21 casos de los que no respondieron 36%, reconocieron haber consumido alcohol durante el tratamiento de VHC). La vía de contagio no mostró diferencias entre el grupo de respondedores y los pacientes que no respondieron al tratamiento, ni el país de origen, ni el uso de metadona.

**Tabla 22.** Características demográficas y la respuesta al tratamiento del VHC

	<b>RVS N=72 (%)</b>	<b>No RVS N=58 (%)</b>	<b>P Valor</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
Edad*	40 (4.6)	41 (5.1)	0.227	0.956 (0.888 – 1.028)
Edad >50 años	0 (0.0)	3 (5.3)	0.049	-
Sexo, varón	60 (83.3)	44 (75.9)	0.290	0.629 (0.265 – 1.491)
Obesidad	5 (6.9)	8 (13.8)	0.196	0.440 (0.144 – 1.512)
DM	2 (2.8)	3 (5.2)	0.480	0.524 (0.085 – 3.245)
Alcohol	6 (8.3)	21 (36.2)	<0.001	0.160 (0.059 – 0.432)
P riesgo, parenteral	66 (91.7)	51 (87.9)	0.480	0.662 (0.210 – 2.092)
Metadona	3 (4.2)	4 (6.9)	0.493	0.587 (0.126 – 2.734)
Inmigrante	3 (4.2)	2 (3.4)	0.832	1.217 (0.197 – 7.541)

\*Media (desviación típica)

El estadio C de la infección de VIH en el que se encontraban los pacientes al inicio del tratamiento no influyó en la respuesta. La cifra media de CD4 fue similar en los dos grupos, aunque ligeramente superior entre los que respondieron al tratamiento (720/mm<sup>3</sup>) frente a los 639/mm<sup>3</sup> en el grupo de pacientes que no respondieron, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El 96% de los pacientes en los 2 grupos recibían tratamiento antirretroviral durante el tratamiento del VHC (**Tabla 23**).

**Tabla 23.** Características de la infección VIH relacionadas con la respuesta al tratamiento del VHC

	<b>RVS N=72 (%)</b>	<b>No RVS N=58 (%)</b>	<b>P Valor</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
Estadio C VIH	30 (41.7)	30 (51.7)	0.253	0.667 (0.332 – 1.337)
CD4 inicial*	720 (275)	639 (267)	0.106	1.001 (1.000 – 1.003)
CD4 >500	51 (78.5)	37 (67.3)	0.167	1.772 (0.783 – 4.010)
TAR (actual)	69 (95.8)	56 (96.6)	0.832	1.217 (0.197 – 7.541)

\*Media (desviación típica)

Las características de la infección VHC que se compararon fueron el genotipo del virus, comprobándose que los genotipos 2 y 3 eran más frecuentes en el grupo de respondedores (40% frente a 9%), mientras que los genotipos 1 y 4 se encontraron con más frecuencia en el grupo de los no respondedores (60% frente a 91%), también se comparó el porcentaje de pacientes con la carga viral basal >600.000 UI/ml que no fue diferente en los dos grupos.

Los pacientes con fibrosis 1 y 2 se encontraron con más frecuencia en el grupo de respondedores (79%) que en el grupo de no respondedores (41%). Había un 4% de pacientes en estadio cirrótico en respondedores y un 8% en el grupo de no respondedores (**Tabla 24**).

**Tabla 24.** Características de la infección VHC y de la hepatopatía relacionadas con la respuesta al tratamiento.

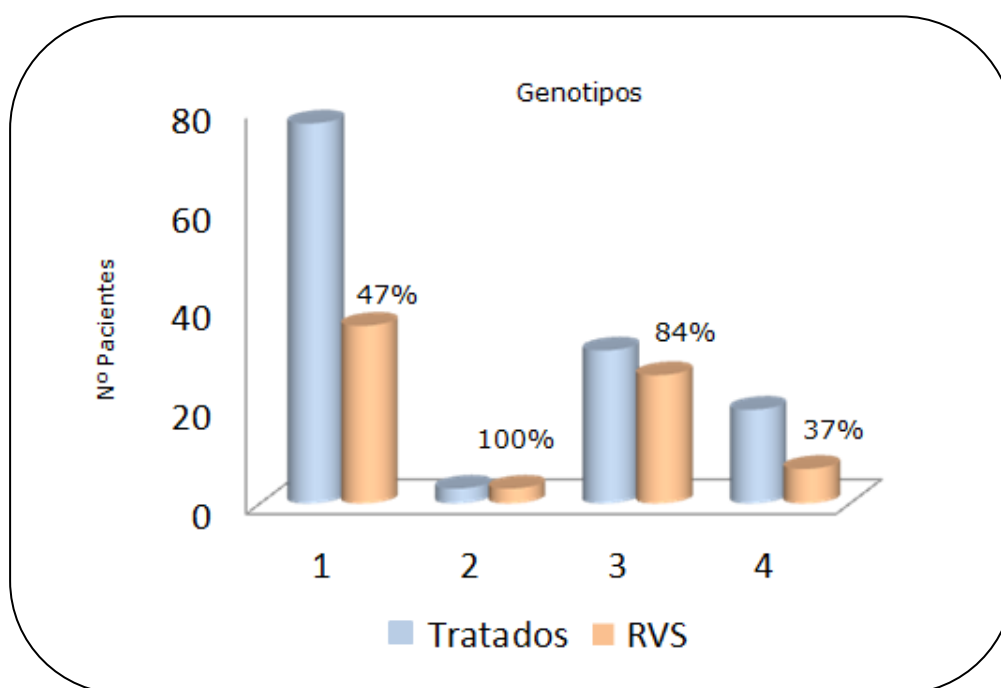
	<b>RVS N=72 (%)</b>	<b>No RVS N=58 (%)</b>	<b>P Valor</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
Genotipo 1	36 (50.0)	41 (70.7)	0.001	1.505 (0.535 – 4.233)
2	3 (4.2)	0 (0.0)		-
3	26 (36.1)	5 (8.6)		8.914 (2.343 – 33.909)
4	7 (9.7)	12 (20.7)		-
Genotipo 2-3	29 (40.3)	5 (8.6)	<0.001	7.149 (2.550 – 20.041)
CV VHC >600.000	36 (50.7)	29 (50.9)	0.984	1.007 (0.501 – 2.022)
Fibrosis 1	24 (33.8)	11 (19.6)	0.082	3.636 (0.735 – 18.000)
2	32 (45.1)	22 (39.3)		2.424 (0.525 – 11.205)
3	12 (16.9)	18 (32.1)		1.111 (0.223 – 5.542)
4	3 (4.2)	5 (8.9)		-
Fibrosis 1-2	56 (78.9)	33 (41.1)	0.015	2.602 (1.193 – 5.675)
Cirrosis	3 (4.2)	5 (8.6)	0.294	0.461 (0.105 – 2.015)
GOT*	79 (48)	67 (39)	0.125	1.007 (0.998 – 1.015)
GPT*	127 (91)	89 (68)	0.012	1.007 (1.001 – 1.012)
GOT/GPT <1	61 (92.4)	39 (69.6)	0.001	5.318 (1.815 – 15.582)
Transas normales	11 (16.7)	17 (30.4)	0.073	0.459 (0.194 – 1.087)

\*Media (desviación típica)



Tener niveles normales de transaminasas no condicionó una mejor respuesta al tratamiento, pero un cociente GOT/GPT  $<1$  si favoreció una mayor respuesta (92 versus 70%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Podemos observar en la **figura 27** la distribución de genotipos de los pacientes tratados y el porcentaje de respuesta de cada uno de ellos. De los pacientes con genotipo 1 responden el 47%, los del genotipo 2 responden el 100%, el 84% de los genotipos 3 y el 37% los del genotipo 4.



**Figura 27.** Pacientes tratados y RVS en los diferentes genotipos

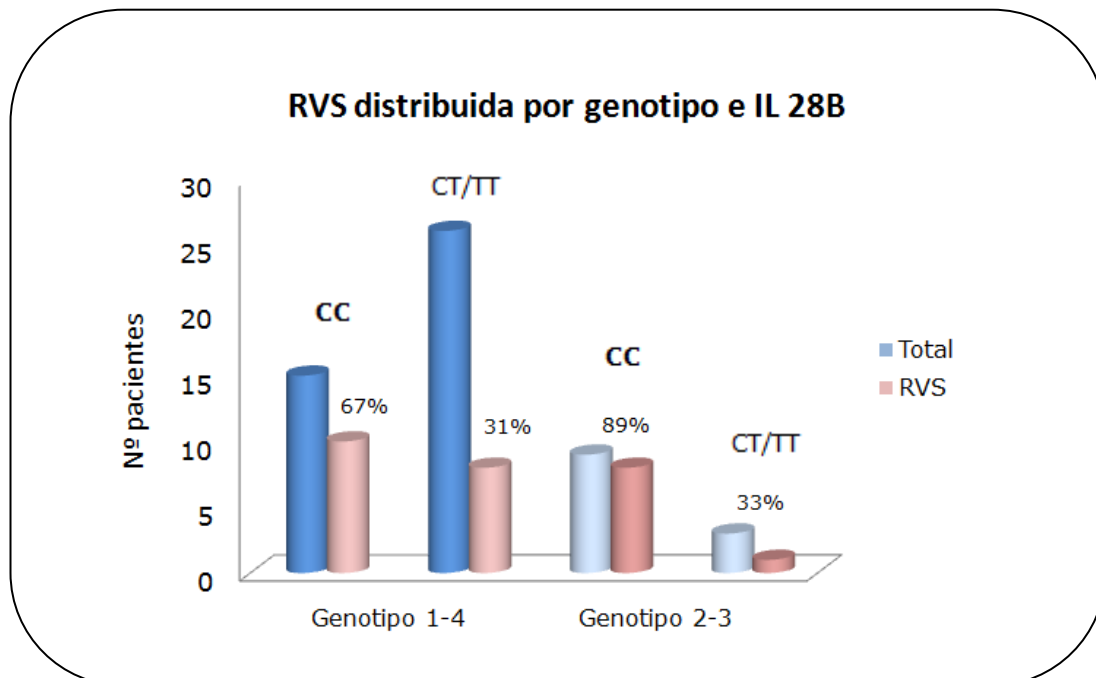
Las variables predictoras de respuesta relacionadas con el tratamiento evaluadas fueron: tipo de interferón pegilado (con porcentajes similares en ambos grupos), necesidad de utilización de eritropoyetina y factor estimulante de colonias, que tampoco mostraron diferencias. La respuesta viral a las 4 semanas fue de 60% en el grupo de respondedores y de 7% en el grupo de no respondedores ( $P < 0.001$ ). La respuesta viral a las 12 semanas también mostró diferencias en los 2 grupos (93% frente a 25%,  $P < 0.001$ ) (**Tabla 25**). Seleccionando los genotipos 1 y 4, la IL 28B CC predice la respuesta frente a los genotipos CT/TT OR:4.5 IC95% (1.1-17.5).

**Tabla 25.** Características del tratamiento relacionadas con la respuesta al tratamiento del VHC

	<b>RVS</b> <b>N=72(%)</b>	<b>No RVS</b> <b>N=58(%)</b>	<b>P</b> <b>Valor</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
Pegilado alfa 2a	66 (91.7)	53 (91.4)	0.953	0.964 (0.279 – 3.332)
Dosis RBV*	15.6 (2.6)	12.6 (2.1)	0.027	1.738 (1.000 – 3.061)
EPO	10 (13.9)	8 (13.8)	0.987	1.008 (0.370 – 2.744)
Descenso HB >3g/dl	21 (29.2)	16 (27.6)	0.843	1.081 (0.501 – 2.330)
GCSF	18 (25.0)	13 (22.4)	0.731	1.154 (0.510 – 2.609)
RVR	41 (60.3)	4 (7.1)	<0.001	19.741 (6.396 – 60.930)
RVP	65 (92.9)	14 (25.0)	<0.001	39.000 (13.082 – 116.270)
IL28B**				
CC	18 (66.7)	6 (23.1)	0.001	6.667 (1.981 – 22.435)
CT/TT	9 (33.3)	20 (76.9)		-

\*Media (desviación típica) \*\*Realizado en 53 pacientes.

Analizando sólo aquellos pacientes en los que se realizó polimorfismo IL 28B, se observó una mayor respuesta en los genotipos CC frente a CT/TT, tanto en genotipos 1-4 (67% vs 31%) como en 2-3 (89% vs 33%) (**Figura 28**).

**Figura 28.** RVS distribuidos por genotipo e IL 28B

### V.2.6.2 *Análisis multivariante*

Se realizaron análisis multivariantes con aquellas variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el univariante. Los análisis se realizaron en función de parámetros relacionados con la infección del VHC y su situación hepática y con parámetros relacionados con el propio tratamiento y la evolución con éste.

Cuando las variables analizadas fueron las relacionadas con la infección hepática las que predicen de forma independiente la respuesta son: genotipo 2 y 3 OR: 3.9 (IC95% 1.2 – 12.6); el cociente GOT/GPT <1 OR: 4.6 (IC95% 1.5 – 14.8) y el consumo de alcohol con un OR: 0.11 (IC95% 0.03 – 0.37) (**Tabla 26**)

**Tabla 26.** Análisis multivariante de parámetros de infección de VHC y hepáticos

	<b>OR IC(95%)</b>	<b>P-valor</b>
Genotipo 2 y 3	3.887 (1.197 – 12.620)	0.024
Fibrosis 1 y 2	2.554 (0.972 – 6.705)	0.057
GOT/GPT <1	4.649 (1.461 – 14.787)	0.009
Consumo de alcohol	0.116 (0.037 – 0.366)	<0.001

También se realizó el análisis con variables relacionadas con el propio tratamiento, sin incluir la RVP, que aunque no se consideró necesariamente una regla de parada, con algunos pacientes sí se tuvo en cuenta. La variable que se mostró independiente en la predicción en la respuesta viral sostenida fue la respuesta viral rápida OR: 20.1 IC95% (6.5 – 62.7) (**Tabla 27**)

**Tabla 27** Análisis multivariante de parámetros terapéuticos

	<b>OR IC(95%)</b>	<b>P-valor</b>
RVR (4 semanas)	20.125 (6.455 – 62.740)	<0.001
Adherencia	1.394 (0.858 – 2.267)	0.180
Dosis RBV >15 mg/Kg	1.044 (0.319 – 3.519)	0.945

El análisis también se realizó de forma conjunta con todas las variables, manteniéndose independientes tanto la respuesta viral rápida OR: 13.3 IC95% (3.4 – 51.2) como la fibrosis 1 y 2 OR: 3.0 IC95% (1.0 – 9.2) y el consumo de alcohol OR: 0.16 IC95% (0.04 – 0.56) (**Tabla 28**).

**Tabla 28** Análisis multivariante conjunto

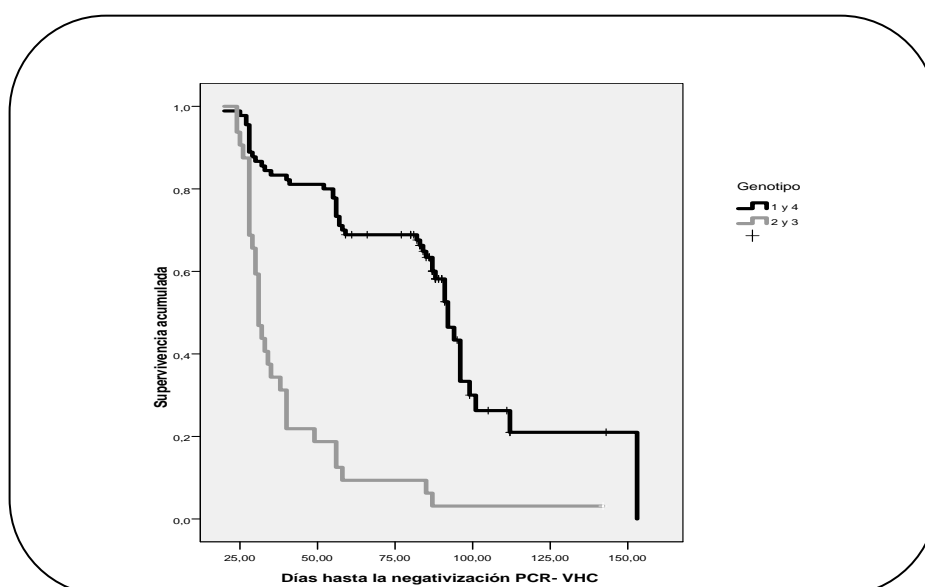
	<b>OR IC(95%)</b>	<b>P-valor</b>
RVR (4 semanas)	13.306 (3.455 – 51.240)	<0.001
Consumo alcohol	0.159 (0.045 – 0.566)	0.005
Genotipo 2 y 3	1.598 (0.384 – 6.658)	0.520
Fibrosis 1 y 2	3.032 (1.002 – 9.169)	0.049
GOT / GPT <1	2.980 (0.849-10.463)	0.088

**V.2.7. Tiempo hasta la respuesta viral**

Analizamos el tiempo hasta la negativización de la PCR-VHC con todas las variables que predicen de forma independiente la respuesta y es el genotipo 2 y 3 frente al 1 y 4 el que predice de forma independiente el tiempo hasta la respuesta con un HR 4.533 (IC 95% 2.308 – 8.901) (**Tabla 29**). La mediana de tiempo hasta la respuesta en los genotipos 2 y 3 es de 31 días IC95% (28.7 – 33.2) y los genotipos 1 y 4 de 92 días con IC95% (86.4 – 97.5) (**Figura 29**)

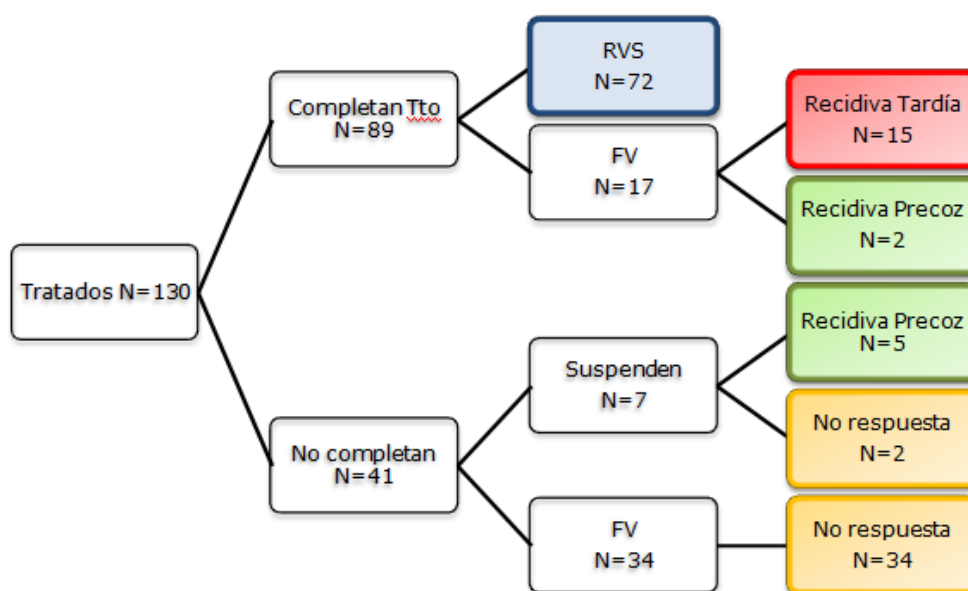
**Tabla 29** Análisis supervivencia hasta la respuesta viral

	<b>HR IC(95%)</b>	<b>P-valor</b>
Consumo alcohol	0.577 (0.279 – 1.191)	0.137
Genotipo 2 y 3	4.533 (2.308 – 8.901)	<0.001
Fibrosis 1 y 2	1.502 (0.800 – 2.821)	0.206
GOT / GPT <1	1.486 (0.653 – 3.380)	0.345
Dosis RBV >15 mg/Kg	1.567 (0.883 – 2.780)	0.125

**Figura 29.** Tiempo hasta la respuesta virológica en función de genotipo ( $p < 0.001$ )

### V.2.8. *Distribución de los pacientes tratados*

De los 130 episodios de tratamiento (en 125 pacientes), completaron tratamiento 89 (69%). En los 41 (31%) que no completaron 34 fue por fracaso virológico y 7 se retiraron por efectos adversos (**Figura 30**).



**Figura 30** Algoritmo de distribución de pacientes tratados

## ***VI.DISCUSIÓN***

---



### VI.1. COHORTE GLOBAL

Se incluyeron en el periodo del estudio 1167 pacientes en los que el 52% presentaban seroprevalencia positiva para VHC. La descrita por González en el estudio GESIDA 29/02 oscilaba entre el 58 y el 63%<sup>69</sup>. En el estudio de Roca B ascendía al 69%<sup>70</sup>. Ambos estudios tenían un diseño transversal y anterior al nuestro, por lo que no es de extrañar que describieran unos porcentajes más elevados. Si lo analizamos desde la perspectiva longitudinal, estos porcentajes van descendiendo paulatinamente llegando a menos del 20% en los últimos años, en concordancia con lo descrito en nuestro medio en la CoRIS<sup>71</sup>. El cambio epidemiológico en la vía de contagio justifica claramente estos resultados. González describe un 96-97% de seroprevalencia para VHC en los pacientes usuarios de drogas. Las mismas cifras son las encontradas en nuestra cohorte.

La negativización espontánea ocurrió en el 18% de los casos, siendo en el estudio de GESIDA entre el 11 y el 18%. Ellos describen un 54% de hepatitis activa en los pacientes infectados por el VIH, siendo en nuestra cohorte del 34%. Dado que el estudio de GESIDA se realizó años antes pueden justificar tener unos porcentajes mayores, además como limitación en nuestra cohorte tenemos un 25% de pacientes en los que no se disponía de resultado de PCR (la prueba no se realizaba en los primeros años en nuestro centro y podían estar incluidos pacientes que no acudieron en más de 2-3 visitas, estos pacientes suelen ser usuarios de drogas que tardan en establecer el seguimiento de forma regular en la consulta).

La distribución por genotipos fue del 61% para el genotipo 1, algo menor que la descrita por Ramos-Sánchez<sup>72</sup>. En cuanto al genotipo 4 fue superior en nuestra cohorte y superior al descrito a nivel nacional en dicha revisión. Probablemente la distribución epidemiológica justifique dichos resultados, ya que en los últimos años ha ascendido el número de inmigrantes del África subsahariana en nuestra serie.



## VI.2. PACIENTES COINFECTADOS Y TRATADOS

Iniciamos el estudio en el año 2002 coincidiendo con la introducción del tratamiento combinado con IFN-Peg y RBV para la hepatitis C en pacientes coinfectados en nuestro centro. En este periodo los pacientes han sido tratados en la misma Unidad Asistencial (Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital de Móstoles), por lo que los criterios se han mantenido constantes a lo largo de este tiempo. Se inició el tratamiento a los primeros pacientes bajo un ensayo clínico en fase IV no controlado en el que se iniciaba el tratamiento con IFN-Peg y se valoraba la respuesta a las 12 semanas, si el paciente no había respondido se añadía ribavirina. En dicho estudio se incluyeron 31 pacientes y en 12 de ellos no fue necesario el uso concomitante de ribavirina.

Se han incluido en el análisis todos los tratamientos realizados, tanto los 125 pacientes sin tratamiento previo, como los 5 retratamientos, ya que no modifican los resultados finales (de los 5 retratamientos 3 obtuvieron RVS) y en 2 de ellos no se asoció RBV a su primer tratamiento.

A lo largo de estos 9 años el tratamiento se prescribió en aquellos pacientes que consideramos que iban a tener una buena adherencia, con el compromiso por su parte de llevarlo a cabo, esperando el mejor momento para el inicio del mismo. Los pacientes llevaban una media de seguimiento en la consulta de 10.5 años ( $\pm 4.3$ ) por lo que la relación médico-paciente era sólida.

Comparando los pacientes con infección activa tratados y aquellos que todavía no han recibido tratamiento no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a aspectos epidemiológicos, de la infección por el virus C y de su evolución hepática, lo que nos permite decir que la selección de los pacientes no mostraba sesgos con respecto a variables predictoras de buena respuesta.

Hasta la actualidad se han tratado al 33% de los pacientes con PCR-VHC (+). La proporción de pacientes con infección activa por el VHC que reciben tratamiento no ha sido determinado con precisión, pero la tasa de notificación ha oscilado entre el 12 y el 28% en diferentes estudios publicados<sup>73,74</sup>. Un estudio transversal, reciente, en tres hospitales de Madrid, indica que el tratamiento ha

sido iniciado en el 55% de los pacientes con PCR-VHC+, cifra superior a la de nuestro estudio, lo que puede ser debido a la metodología o indicar una mayor selección de los pacientes en nuestro estudio a la hora de indicar el tratamiento<sup>75</sup>.

### **VI.2.1. Respuesta global al tratamiento**

La RVS global analizada por ITT obtenida en nuestra cohorte ha sido del 55% IC95% (46-64), cifra algo superior a la encontrada en estudios de cohortes de nuestro medio<sup>76-79</sup>. La metodología diferente en alguno de ellos, el hecho de ser multicéntricos y presentar una gran diversidad en cuanto a la selección de los pacientes y en el manejo terapéutico, favorece que las cifras de respuesta sean menores. Por otro lado cabe destacar un punto que nosotros consideramos crucial en nuestros resultados, como es la selección de los pacientes y la relación con ellos a la hora de iniciar el tratamiento. El paciente debe estar concienciado de que inicia un tratamiento complicado y debe comprometerse a llevarlo con la mayor adherencia posible. Es también de suma importancia que sepa que puede consultar ante cualquier efecto secundario que presente, ya que si no es así, la primera decisión de éste será suspender el tratamiento para mejorar su sintomatología.

### **VI.2.2. Factores predictores**

#### **VI.2.2.1. Genotipo**

Uno de los mayores predictores de respuesta virológica sostenida con la terapia combinada es el genotipo del VHC. Las mejores tasas de respuesta se observan en pacientes con genotipos 2 y 3 sobre aquellos con genotipos 1 y 4. Así, en el estudio aleatorizado de Fried publicado en 2002 en pacientes mono infectados se observó una tasa de respuesta del 46% en pacientes con genotipo 1<sup>80</sup>. Hadziyannis dos años después describe un 52% también para el genotipo 1<sup>81</sup>. Manns por su parte describe un 42% de respuesta en el genotipo 1 y del 80% para el genotipo 2 y 3<sup>82</sup> (**Tabla 30**).

**Tabla 30.** Ensayos clínicos en pacientes mono infectados en tratamiento con IFN-Peg y RBV y la RVS en función de genotipos

	<b>RVS Global (%)</b>	<b>RVS Gen 1-4(%)</b>	<b>RVS Gen 2-3 (%)</b>
Fried	56	46	76
Hadziyannis	63	52	79
Manns	54	42	80

En pacientes coinfectados se han descrito tasas de respuesta del 14 al 29% para el genotipo 1 y del 44 al 73% para los genotipos 2 y 3 como demuestran diferentes estudios aleatorizados multicéntricos<sup>37,39</sup> (**Tabla 3**). Estudios observacionales describen mejores tasas de respuesta en pacientes coinfectados, así Moreno describe en una cohorte de pacientes tratados en el Hospital Ramón y Cajal una tasa global del 31% (54% para el genotipo 2 y 3 y del 21% para el genotipo 1)<sup>76</sup>. En otro estudio de cohortes italiano se describe una tasa de respuesta global del 30% siendo para el genotipo 3 del 38% y del genotipo 1 del 24%<sup>77</sup>. En una cohorte austriaca la tasa de respuesta global fue del 41%, siendo del 48% para los genotipos 2 y 3 y de 29% para los genotipos 1 y 4<sup>78</sup>. En la cohorte de Gesida<sup>79</sup> en la que participaron 11 centros españoles con tratamientos realizados entre el año 2000 y el 2005 se describe una respuesta global del 31-33%, siendo del 42-49% para el genotipo 2 y 3 y del 10-28% para los genotipos 1 y 4. En la **tabla 31** se muestran todos estos datos, especificando el número de pacientes incluidos en cada una de ellas, el porcentaje de pacientes con fibrosis 3-4 y el porcentaje de pacientes con genotipo 1 y 4. En nuestro estudio describimos una tasa de respuesta global del 55%, siendo para los genotipos 2 y 3 del 85% y para los genotipos 1 y 4 del 45%. Estos porcentajes se acercan más a los datos publicados en ensayos clínicos monoinfectados que los encontrados en coinfectados.

De todos es conocida la dificultad para comparar los resultados en los ensayos clínicos y la "vida real". La selección estricta de los individuos y la rigidez en el manejo de los efectos secundarios en este tipo de estudios es lo que hace que la inferencia a la población general sea controvertida. Podemos observar que los resultados de las diferentes series son mejores que los publicados en los ensayos clínicos en los primeros años de tratamiento.

La distribución de genotipos en el grupo de pacientes tratados es similar al de los no tratados, así como otras variables que predicen una mayor respuesta, por lo que se deduce que no se hizo una selección de pacientes más favorables para la curación. En nuestro caso se hizo principalmente en función del compromiso de adherencia. Mantener una comunicación continua con el médico para consultar posibles efectos secundarios puede justificar también este aumento de la respuesta. El tiempo y la experiencia adquirida a lo largo de los años probablemente condicionen un aumento progresivo en estas tasas.

**Tabla 31.** Estudios de Cohortes en Europa de pacientes coinfectados tratados para el VHC

	<b>N</b>	<b>Genotipo 1-4(%)</b>	<b>Fibrosis 3-4(%)</b>	<b>RVS (%)</b>	<b>RVS Gen 1-4 (%)</b>	<b>RVS Gen 2-3(%)</b>
GESIDA 3603 (2000 - 2005)	1701	62.9	38.8	31-33	10-28	42-49
C. H. Ramón y Cajal (2004)	35	63	0*	31	21	54
C Austriaca (2001-2010)	1033	62	-	41	29	48
C Italiana (2002-2006)	43	49	-	30	24	38
C. H. Móstoles (2002-2010)	130	73.8	30	52	45	85

\*Fibrosis 4

### **VI.2.2.2. Interleukina 28B**

Los diferentes polimorfismos de la interleukina 28B se muestran en diferentes porcentajes en función de la raza. En la caucásica el genotipo CC se encuentra en el 37%, el genotipo CT en el 51% y el TT en el 12% de los casos. El polimorfismo CC se asoció a una mayor tasa de respuesta frente a los no CC (OR 5,2 IC95% 4.1-6.7)<sup>83</sup>. Sólo disponíamos de polimorfismo de IL 28B en 53 pacientes (50 caucásicos). Obtuvimos para el genotipo CC frente a CT/TT una mayor respuesta: OR=4.5 IC95% (1.2-17.5), por lo que los datos son similares a los publicados hasta la actualidad. En cuanto a la distribución en la raza caucásica, observamos un 46% de CC, un 48% de CT y un 6% de TT.

### **VI.2.2.3. Dosis de Ribavirina**

La dosis de Ribavirina también parece un predictor de respuesta al tratamiento. En el ensayo clínico de WIN-R Study Group publicado por Jacobson<sup>84</sup> se demuestra que la dosis de ribavirina ajustada al peso mejora la respuesta viral sostenida sobre todo en pacientes con genotipo 1. En nuestro estudio los pacientes con RVS se corresponden con una mayor dosis de RBV y esta diferencia se muestra estadísticamente significativa. Parece por tanto importante ajustar la dosis de RBV al peso para que sea la máxima posible que el paciente pueda tolerar en genotipos 1 y 4, ya que para los pacientes con genotipo 2 y 3 la prescripción es de dosis fija (800 mg/día) independiente del peso.

#### **VI.2.2.4. Respuesta virológica precoz**

La RVS es poco probable en pacientes que no alcanzan una RVP, con un valor predictivo negativo de aproximadamente el 100% en los estudios publicados<sup>50</sup>. Nosotros encontramos en nuestro estudio una RVS en aquellos pacientes que no presentan RVP del 10%, con un valor predictivo negativo del 90%. Es importante tener en cuenta que la definición que utilizamos en nuestro estudio de RVP no es la estándar, ya que consideramos respuesta en semana 12 si se ha negativizado la carga viral del VHC y no sólo un descenso de  $>2$  Log, por tanto, nuestro valor predictivo negativo será menor que el descrito por otros autores con la definición estándar. Por su parte, la RVR, aquella que se evalúa a las 4 semanas del inicio del tratamiento, tiene en nuestros pacientes un valor predictivo positivo algo mayor (92%), siendo del 85% en el estudio APRICOT<sup>37</sup> y del 98% en el estudio RIBAVIC<sup>39</sup>.

Payan<sup>85</sup> crea un algoritmo de predicción de respuesta no sólo en función de la RVP sino también con el descenso de  $> 2$ Log el ARN-VHC en semana 2 y 4, y observa que el mejor predictor de respuesta sigue siendo la RVP, seguida de la respuesta a semana 4 y 2.

#### **VI.2.2.5. Análisis multifactorial**

Son varios los factores predictores de respuesta, unos relacionados con el propio paciente y otros relacionados con el virus. Se ha realizado un modelo probabilístico que permite estimar la probabilidad de respuesta al tratamiento combinado con IFN-Peg y RBV en pacientes coinfectados con el VIH y VHC, teniendo en cuenta dos variables relacionadas con el HVC (genotipo y carga viral) y otras dos relacionadas con el paciente (IL 28B y grado de fibrosis)<sup>86</sup>.

Hemos querido saber en nuestra serie cuales eran esos factores que podrían predecirnos la respuesta viral sostenida antes del inicio del tratamiento y durante el mismo. Las variables que se mostraron predictoras independientes de respuesta antes de iniciar el mismo son: el genotipo 2 y 3: OR=3.9 IC95% (1.2 – 12.6), el cociente GOT/GPT  $<1$ : OR=4.7 IC95% (1.4 – 14.8) y consumir alcohol en el momento del tratamiento: OR=0.11 IC95% (0.03 – 0.37). La que lo hizo durante

el tratamiento fue la RVR: OR=20.1 IC95% (6.4 – 62.7). Todas estas variables ya estaban descritas en múltiples estudios. En cuanto al factor que influye directamente en que el paciente tenga una negativización de la PCR-VHC en el menor tiempo es el genotipo 2 y 3 frente al genotipo 1 y 4: HR=4.5 IC95% (2.3 – 8.9).

### **VI.2.3. Selección de pacientes**

#### **VI.2.3.1. Biopsia hepática**

Hasta hace unos años la mayoría de los pacientes se sometían a una biopsia hepática antes del tratamiento de la hepatitis activa por virus C, aunque la utilidad de una biopsia de rutina continúa en debate. La biopsia hepática tiene muchas ventajas prácticas en el cuidado de los pacientes con VHC en quienes el tratamiento se está considerando, sobre todo los pacientes con infección por genotipo 1<sup>87</sup>. En nuestra cohorte realizamos biopsia hepática en el 92% de los casos, ya que consideramos un dato importante a la hora de decidir el momento del tratamiento, valorar posibles complicaciones posteriores, y predecir respuesta al mismo. Es importante no solo saber el grado de fibrosis que presenta el paciente, además saber si el paciente presenta alguna patología hepática asociada. Actualmente, gracias a nuevos métodos menos cruentos (fibroscan) podemos diferenciar entre pacientes con grados elevados de fibrosis, pero estas técnicas no permiten informarnos sobre otros aspectos como enfermedades concomitantes, etc. No existe correlación entre el grado de fibrosis y la carga viral de virus C, genotipo o el nivel de transaminasas, por lo que obtener esta variable parece prioritario.

#### **VI.2.3.2. Transaminasas normales**

Hasta un 30% de los pacientes con hepatitis activa por virus C tienen unas transaminasas persistentemente normales. La definición de transaminasas normales es discutida, nosotros la definimos como tener unas cifras de ALT dentro de los límites normales, al menos en los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento del VHC, tras 2 o 3 determinaciones. El manejo óptimo de estos pacientes sigue siendo controvertido. Como grupo puede tener un mejor pronóstico que aquellos con niveles elevados de estas enzimas<sup>88</sup>. En nuestra cohorte el porcentaje de pacientes con transaminasas normales fue del 21% y puesto que el porcentaje era mayor en el grupo de pacientes no respondedores, aunque no significativamente,

consideramos que esta variable no se asoció en nuestra cohorte con una mayor probabilidad de respuesta

### **VI.2.3.3. *Fibrosis avanzada o cirrosis***

Diferentes estudios sugieren que los pacientes con fibrosis avanzadas sin cirrosis descompensada sean tratados debido a la mejoría de su pronóstico. En el estudio prospectivo de Morgan publicado en 2010<sup>89</sup>, de pacientes con fibrosis avanzada, se compararon 140 individuos con RVS, 309 sin respuesta durante el tratamiento y 77 con rebrote o recaída. Se siguieron durante una media de 80 meses y observaron que aquellos que habían respondido al tratamiento tenían una menor tasa de morbilidad y mortalidad frente a los que no habían respondido, aunque no encontraron diferencias en aquellos que presentaron rebrote viral. En un metanálisis de 26 estudios se observó un menor riesgo de mortalidad (RR 0,19, IC95% 0.10-0.37), de hepatocarcinoma (RR 0.21 IC95% 0.16-0.27) y descompensación hepática (RR 0.16 IC95% 0.04-0.59)<sup>90</sup>. Nuestra muestra no incluía un número elevado de pacientes con fibrosis avanzada, 8 en total, manteniendo el mismo porcentaje entre respondedores y los que no respondieron. Sí pudimos observar que ninguno de los pacientes que respondieron desarrolló hepatocarcinoma o cirrosis descompensada, por lo que calculamos el RR de no desarrollar ninguno de estos procesos si habían respondido al tratamiento. En el caso de no desarrollar hepatocarcinoma el resultado no fue estadísticamente significativo RR=1.02 IC95% (0.98 – 1.05). Agravar el estadio de la cirrosis sí mostró diferencias estadísticamente significativas, resultando que responder favorece que no se descompense RR=1.16, IC95% (1.04 – 1.28).

### **VI.2.3.4. *Alcohol***

El consumo de alcohol durante el tratamiento de la hepatitis C disminuye la eficacia del tratamiento, aunque no se conocen los mecanismos biológicos que lo sustentan. Se ha planteado la hipótesis de la potenciación en la replicación viral en estas situaciones. En un estudio realizado en 2006<sup>91</sup> fueron analizados 4061 pacientes clasificados en función del consumo de alcohol, pasado, actual y aquellos que no consumieron nunca. La respuesta fue menor en aquellos que consumían alcohol durante el tratamiento, probablemente por una mayor discontinuidad y una menor adherencia del mismo. En nuestro estudio los 27 pacientes que consumieron alcohol durante el tratamiento de la hepatitis C reconocieron su consumo una vez finalizado el estudio. La distribución fue mayor en el grupo de no respondedores

(36% vs 8%) y ésta fue una variable independiente predictora de respuesta OR=0.11, IC95% (0.03 – 0.37).

#### **VI.2.4. Manejo de efectos adversos**

Se han descrito efectos secundarios durante el tratamiento en el 96% de los pacientes. La intensidad en su mayoría no fue elevada, sólo han obligado a la suspensión del mismo en el 5% de los casos.

Valores de Hb por debajo de 10 g/dl ocurrió en el 9% de los pacientes, que se corresponde con lo publicado por otros autores<sup>92</sup>. El uso de eritropoyetina aunque no está aprobada por la FDA para esta indicación, es habitual en la práctica, ya que se ha demostrado coste-efectivo, permitiendo mantener niveles de ribavirina y aumentando los de hemoglobina<sup>93,94</sup>. No hemos encontrado asociación entre el uso de EPO ó un descenso de Hb > 3 g/dl y una mejor respuesta al tratamiento como ha ocurrido en otros estudios<sup>48</sup>.

El interferón pegilado tiene un perfil farmacocinético asociado con una gran supresión de la médula ósea. La neutropenia que produce requiere en diferentes estudios una reducción de su dosis próxima al 20% de los pacientes<sup>80</sup>. A pesar de esto la tasa de sepsis bacteriana es relativamente baja en los pacientes tratados. Las infecciones bacterianas documentadas o sospecha de ellas se desarrollaron en el 18% de los pacientes pero ninguno de ellos había presentado neutropenia<sup>95</sup>. En nuestra cohorte describimos un 24% de infecciones durante el tratamiento de la hepatitis C y tampoco encontramos una asociación entre los pacientes que presentaban una cifra de neutrófilos < 1500 cél/mm<sup>3</sup> y los que tuvieron infecciones durante el tratamiento.

El uso de GCSF permite no reducir la dosis de Interferón pegilado, aunque la eficacia del mismo no está clara. Van Thiel publica el único ensayo clínico controlado del uso de interferón y GCSF donde se aleatorizó a recibir IFN con o sin GCSF durante el tratamiento de la hepatitis C en pacientes con enfermedad avanzada. Aunque los pacientes en el brazo de GCSF tuvieron unos recuentos más elevados de neutrófilos y una mayor respuesta al tratamiento de VHC esta diferencia no fue estadísticamente significativa<sup>96</sup>.



La trombopenia es común en pacientes con enfermedad hepática avanzada. La causa es multifactorial debido en parte al aumento del secuestro de plaquetas en el bazo y la reducción de la producción de la trombopoyetina. El interferón también reduce el recuento de plaquetas. Se ha descrito un 9% de pacientes con descenso de plaqueta por debajo de 50.000 / microlitro<sup>97</sup>, valores similares encontrados en nuestro estudio.

Estas alteraciones hematológicas nos obligaron a reducir la dosis de IFN-Peg en 6 casos (7.7%), la de ribavirina en 8 (9.6%). En nuestra muestra tratamos con GCSF a 31 pacientes, el 87% por debajo de las 1000 cél/mm<sup>3</sup> y con EPO a 18 (14%).

Los síntomas habituales de cuadro pseudogripal se describen en los diferentes estudios alrededor del 80% de los casos, En nuestra serie sólo la fiebre o febrícula fue descrita en el 75% de los pacientes tratados.

Las reacciones neuropsiquiátricas presenta un porcentaje cada vez mayor y de hecho son reconocidos como una causa principal de fracaso del tratamiento, tanto a la hora de no iniciarlo, como a la hora de suspenderlo, bien por parte de médico o fundamentalmente por parte del propio paciente.

Definidos como insomnio, irritabilidad y nerviosismo hemos incluido en nuestra cohorte al 32% de los pacientes tratados. Depresión que requirió tratamiento la presentaron el 45%. Se ha realizado algún ensayo clínico para evaluar el tratamiento profiláctico con antidepresivos en pacientes que reciben tratamiento para la hepatitis C, pero los resultados no apoyan su uso de esta forma profiláctica<sup>98</sup>.

## ***VII.CONCLUSIONES***

---



1. La RVS global en nuestra cohorte fue del 55%, oscilando entre el 44% en genotipos 1 y 4 y el 82% en genotipos 2 y 3. Estas tasas de respuesta superan a las publicadas en otras series.
2. El tratamiento provocó algún efecto secundario en el 96% de los casos, sin embargo sólo obligaron a la reducción de dosis en el 11% y a su retirada en el 5.5%.
3. Los dos factores más relacionados con la curación (RVS) fueron: La respuesta viral rápida con un valor predictivo positivo del 92% y la ausencia de respuesta viral precoz con un valor predictivo negativo del 90%. Una respuesta viral rápida y estadios incipientes de fibrosis (grados 1 y 2) multiplicaron por 13 y 3 veces respectivamente la posibilidad de curación. Por el contrario el consumo de alcohol durante el tratamiento redujo en un 84% las posibilidades de curación.
4. Estar infectado por genotipos 2 ó 3 fue el único factor que predijo de forma independiente el tiempo hasta la respuesta viral al tratamiento HR=4.5 IC95% (2.3-8.9).
5. La mortalidad y la evolución al estadio C de Child fueron significativamente más elevadas en los pacientes que no respondieron al tratamiento.
6. Han recibido tratamiento un tercio de los pacientes coinfectados en nuestra cohorte. Los buenos resultados terapéuticos los relacionamos con: cuidadoso criterio de selección basado en una relación médico-paciente comprometida por ambas partes, la seguridad de que el paciente entiende por qué está haciendo un tratamiento con efectos secundarios que pueden afectar su vida diaria y la accesibilidad al equipo médico para cualquier incidencia.

## ***VIII.BIBLIOGRAFÍA***

---



1. Organización Mundial de la Salud. Health topics. Hepatitis B.: fact sheets. Revised August 2008. [Consultado 21 de Marzo de 2012]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>
2. Organización Mundial de la Salud. Health topics. Hepatitis C.: fact sheets. Revised Junio 2011. [Consultado 21 de Marzo de 2012]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>
3. Organización Mundial de la Salud. Health topics. Hepatitis C.: fact sheets. Revised Nov 2011. [Consultado 21 de Marzo de 2012]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/index.html>
4. Staples CT Jr, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival.. Clin Infect Dis. 1999;29:150-4.
5. Becker S. Liver toxicity in epidemiological cohorts. Clin Infect Dis 2004; 38 (suppl2):S49-55.
6. Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García, Arizcorreta A, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. AIDS 2006;20:49-57.
7. Rochstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. J Infectious Dis, 2005;192:992-1002.
8. Roca B, Suarez I, González J, Garrido M, De la Fuente B, Teira R, et al. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain. J Infect 2003;47:117-24.
9. Devi KHS, Brajachand N, Sing HL, Singh YM, Co-infection by human immune deficiency virus, hepatitis B and hepatitis C virus in injecting drug users. J Commun Dis 2005;37:73-7.

10. Qian HZ, Vermund SH, Kaslow RA, Coffey CS, Chamot E, Yang Z, et al. Coinfection with HIV and hepatitis C in former plasma/blood donors: challenge for patient care in rural China. *AIDS* 2006;20:1429-35.
11. Karuru JW, Lule GN, Joshi M, Anzala O, Prevalence of HCV and HCV/HIV co-infection among in-patients at the Kenyatta National Hospital. *East Afr Med J* 2005; 82:170-2.
12. Agwale SM, Tanimoto L, Womack C, Odama L, Leung K, Duev D, et al. Prevalence of HCV coinfection in HIV-infected individuals in Nigeria and characterization of HCV genotypes. *J Clin Virol* 2004;31 (Suppl 1):S3-6.
13. Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol* 2005;34: 121-30.
14. Bonacini M, Louise S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS* 2004;;18:2039-45.
15. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bévillacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al, Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005; 799-805.
16. Martínez E, Milinkovic A, Buira E, de Lazzari E, León A, Larrousse M, et al. Incidence and causes of death in HIV-Infected persons receiving highly active antirretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med* 2007;8:251-8.
17. Linas B, Wang B, Smurzynski M, Losina E, Bosch R, Schackman B, et al. The effect of HCV co-infection on health care utilization among HIV-infected subjects: the ACTG Longitudinal Linked Randomized Trials Study 5001. Program and abstracts of the the 16<sup>th</sup> Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, February 8-11,2009, Montreal, Canada. Abstract 102
18. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infection individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*.2008;22:1979-91.
19. Tuyama AC, Hong F, Saiman Y, Wang C, Ozkok D, Mosoian A, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and



- promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis. *Hepatology* 2010;52:612-22.
20. Quirishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality inpatients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003;362:1708-13.
  21. Avidan NU, Goldstein D, Rozenberg L, McLaughlin M, Ferenci P, Masur H, et al. Hepatitis C viral kinetics during treatment with peg IFN-alpha-2b in HIV/HCV coinfecting patients as a function of baseline CD4+T-cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52:452-8.
  22. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007;369:1169-78.
  23. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008; 359:339-54.
  24. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palú G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615-24.
  25. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Mauss S, Cacoub P, Cargnel A, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS*;2004;18:1-12.
  26. Aguilar Reina J. Liver biopsy and ultrasonography. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:125-7.
  27. Solís Herruzo JA. Current indications of liver biopsy. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:122-39.
  28. Gómez-Domínguez E, Mendoza J, Rubio S, Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*.2006;24:513-8.

29. Zioli M, Handra-Luca A, Kettanach A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*.2005;41:48-54.
30. Castera I, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*.2005;128:343-50.
31. Boccato S, Pistis R, Noventa F, Guido M, Benvegna L, Alberti A. Fibrosis progression in initially mild hepatitis C. *J Viral Hepat*.2006;13:297-302.
32. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*.2006;130:225-30.
33. Daar ES, Lynn H, Donfield S, Gomperts E, Hilgartner MW, Hoots WK, et al; Hemophilia Growth and Development Study. Relation between HIV-1 and hepatitis C viral load in patients with hemophilia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;15:466-72.
34. McGovern BH, Birch C, Zaman MT, Bica I, Stone D, Quirk JR, et al. Managing symptomatic drug-induced liver injury in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients: a role for interferon. *Clin Infect Dis*.2007;45:1386-92.
35. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593-601.
36. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009;49:729-31
37. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, JK Rockstroh, E lissen, González-García J, Lazzarin A, et al, APRICOT study group. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis c virus infection in HIV infected patients. *N Engl J Med*. 2004; 351 (5): 438-50

38. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al, AIDS Clinical Trials Group A5707 Study Team. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med.* 2004; 351:451-9.
39. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al; ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alfa 2b vs standard interferon alfa 2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis c in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292: 2839-48
40. Núñez M, Mariño A, Miralles C, Berdún MA, Sola J, Hernández-Burruezo JJ, et al. Baseline serum hepatitis C virus (HCV) RNA level and response at week 4 are the best predictors of relapse after treatment with pegylated interferon plus ribavirin in HIV/HCV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:439-44.
41. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004;18:F27-36.
42. Van den Eynde E, Crespo M, Esteban JI, Jardi R, Ribera E, Carbonell J, et al. Response-guided therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients coinfecting with HIV: a pilot trial. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1152-9.
43. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well?. *Ann Intern Med.* 2004;140:370-81.
44. Legrand-Abravanel F, Sandres-Sauné K, Barange K, Alric L, Moreau J, Desmorat P, et al. Hepatitis C virus genotype 5: epidemiological characteristics and sensitivity to combination therapy with interferon-alpha plus ribavirin. *J Infect Dis.* 2004;189:1397-400.
45. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol.* 2008;49:634-51.
46. Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG, Atlantic Coast Hepatitis Treatment Group. Peginterferon alfa 2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. *N Engl J Med.* 2004;350:2265-71.

47. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010;139:120-9
48. Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, Reddy KR, McCone J, Lee WM, et al. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology*. 2010;139:1602-11
49. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albercht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa 2b plus ribavirin in patients with patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:645-52.
50. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Reddy KR. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa 2a (40KD)/ribavirin. *J. Hepatol*. 2005;43:425-33.
51. Romero M, Vilorio NM, Andrade R, Salmeron J, Diago M, Fernández C, et al. Insulin-resistance sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005;128:636-41.
52. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17
53. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. SPRINT-2 investigators. Boceprevir for untreated chronic genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 1195:206.
54. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT et al. ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-24.
55. Lo Re V 3<sup>rd</sup>, Kostman JR, Gross R, Reddy KR, Mounzer K, Zemel BS, et al. Incidence and risk factors for weight loss during dual HIV/hepatitis C virus therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:344-50.
56. Schaefer M, Schwaiger M, Garkish As, Pich M, Hinzpeter A, Uebelhack R, et al. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2005;42:793-8.

57. Fried MW, Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002;36 Supl 1:S237-S244.
58. Aspinall RJ, Pockros PJ, The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:917-29.
59. Sievert W, Dore GJ, McCaughan GW, Yoshihara M, Crawford DH, Cheng W, et al. Virological response is associated with decline in hemoglobin concentration during pegylated interferon and ribavirin therapy in hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology*. 2011;53:1109-17.
60. Peck-Radosavljevic M, Wichtas M, Pidlich J, Sims P, Meng G, Zacherl J, Garg S, et al. Blunted Thrombopoietin response to interferon alpha-induced thrombocytopenia during treatment for hepatitis C. *Hepatology*. 1998;28:142-9.
61. McHutchinson JG, Afdhal N, Schiffman MI, Gordon S, Mills P, Sigal S, et al. Efficacy and safety of eltrombopag an oral platelet growth factor, in subjects with HCV associated thrombocytopenia: preliminary results from a phase II dose-ranging study. *J Hepatol*. 2006;44(S2):745.
62. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97.
63. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL 28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009;41:1100-4
64. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ et al. Genetic variation in IL 28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401
65. [No author listed]. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance definition for AIDS among adolescents and adults. *MMRW Recomm Rep* 1992;41:1-19.
66. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD: American Association for the Study of Liver Disease. Liver Biopsy. *Hepatology*. 2009;49:1017-44.
67. [No authors listed]. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994;20:15-20.

68. PCR-Realtime: [http://www.appliedbiosystems.com/absite/us/en/home/applications-technologies/real-time-pcr.html?s\\_kwcid=TC|12302|real%20time%20PCR||S|b|7534267739](http://www.appliedbiosystems.com/absite/us/en/home/applications-technologies/real-time-pcr.html?s_kwcid=TC|12302|real%20time%20PCR||S|b|7534267739). (Consultado en Febrero 2012).
69. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P et al. Estudio Multicéntrico sobre prevalencia de las coinfecciones por virus de hepatitis, indicación de tratamiento de hepatitis crónica y necesidad de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH en España. Estudio GESIDA 29/02-FIPSE 12185/01. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005. 23:340-8.
70. Roca B, Suarez I, Gonzalez J, Garrido M, de la Fuente B, Teira R, et al. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain. *J Infect* 2003;47:117-24.
71. Pérez-Cachafeiro S, Del Amo J, Iribarren JA, Salavert Lletí M, Gutiérrez F, Moreno A, et al : Cohorts of Spanish AIDS Research Network (CoRIS and CoRIS-MD). Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. *Clin Infect Dis* 2009;48:1467-70.
72. Ramos-Sánchez MC, Martín-Gil FJ. Cambios en la distribución de los genotipos del virus de la hepatitis C durante el periodo 1999-2010 en el área oeste de Valladolid. *Rev Esp Salud Pública* 2011;85:227-30.
73. Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD, Sarbah SA, Sorescu L, McCullough AJ. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2002;136:288-92.
74. Butt AA, McGinnis KA, Skanderson M, Justice AC. Hepatitis C treatment completion rates in routine clinical care. *Liver Int* 2010;30:240-50.
75. González-García J, Navarro C, Condés E, Díez C, Quereda C, Zamora F, Miralles P, et al. Trends in HCV infection, liver disease severity and specific treatment modalities among HIV-infected patients in Madrid, Spain. GESIDA 5707 study. 19<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections CROI 2012.. Seattle Poster:746.
76. Moreno L, Quereda C, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Antela A, Casado JL et al. Pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV infected patients. *AIDS* 2004;18:67-73.

77. Righi E, Beltrame A, Bassetti M, Lindstrom V, Mazzarello G, Dentrone C, et al. Therapeutical aspects and outcome of HIV/HCV coinfecting patients treated with pegylated interferon plus ribavirin in an Italian cohort. *Infection* 2008;36:587-609.
78. Reinberger T, Obermeier M, Payer BA, Baumgarten A, Weither L, Moll A, et al. Considerable under-treatment of chronic HCV infection in HIV patients despite acceptable sustained virological response rates in a real-life setting. *Antivir Ther* 2011;16:815-24.
79. Berenguer J, Von Wichmann MA, Quereda C, Miralles P, López-Aldeguer J, Alvarez-Pellicer J, et al. GESIDA 36/03 and 50/06 Study Groups. Effect of accompanying antiretroviral drugs on virological response to pegylated interferon and ribavirin in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus. *J. Antimicrob Chemother* 2011;66:2843-9.
80. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
81. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P et al. PEGASYS International Study Group. Peginterferon alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis c: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
82. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis c: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
83. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkoski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis c virus. *Gastroenterology* 2010;139:120-9.
84. Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J et al. WIN-R Study Group. Peginterferon alfa 2b and weight based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007;46:971-81.
85. Payan C, Pivert A, Morand P, Fafi-Kremer S, Carrat F, Pol S, et al. ANRS HC02 RIBAVIC study team. Rapid and early virological response to chronic

hepatitis C treatment with IFN alpha 2b or PEG-IFN alpha 2b plus ribavirin in HIV/HCV co-infected patients. *Gut* 2007;56:1111-6.

86. Medrano J, Neukam K, Rallón N, Rivero A, Resino S, Naggie S, et al. Modeling the probability of sustained virological response to therapy with pegylated interferon plus ribavirin in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *Clin Infect Dis* 2010;51:1209-16.
87. Perrillo RP. The role of liver biopsy in hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:57S-61S.
88. Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998;27:868-72.
89. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL et al. HALT-C Trial Group. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;52:833-44
90. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280-8.
91. Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006;130:1607-16.
92. Sulkowski MS, Wasserman R, Brooks L, Ball L, Gish R. Changes in haemoglobin during interferon alpha 2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004;11:243-50.
93. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockro PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-11.
94. Spiegel BM, Chen K, Chiou CF, Robbins S, Younossi ZM. Erythropoietic growth factors for treatment-induced anemia in hepatitis C: a cost-effectiveness analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:1034-42.



95. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, E-Doo, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis c. *Hepatology* 2002;36:1273-9.
96. Van Thiel DH, Faruki H, Friedlander L, Fagiuoli S, Caraceni P, Molloy P et al. Combination treatment of advanced HC associated liver disease with interferon and G-CSF. *Hepatogastroenterology* 1995;42:907-12.
97. Roomer R, Hansen BE, Janssen HL, de Knegt RJ. Thrombocytopenia and the risk of bleeding during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis c. *J Hepatol* 2010;53:455-9.
98. Diez-Quevedo C, Masnou H, Planas R, Castellví P, Giménez D, Morillas RM et al. Prophylactic treatment with escitalopram of pegylated interferon alfa-2a-induced depression in hepatitis c: a 12 week randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011;72:522-8.